

Dokumentvorlage, Version vom  
04.04.2024

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Amivantamab (Rybrevant®)*

Johnson & Johnson

### **Modul 3B**

*Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (epidermal growth factor receptor, EGFR); nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	67
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	92
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	104
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	108
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	109
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	110
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	112
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	134
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	134
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	135
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	137
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	137
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	138
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	139
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	143

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	144
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	145

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen beim Lungenkarzinom.....	18
Tabelle 3-2: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge .....	20
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms.....	21
Tabelle 3-4: UICC-Klassifikation des Lungenkarzinoms.....	22
Tabelle 3-5: Ergebnisse der Studie MARIPOSA-2.....	29
Tabelle 3-6: Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34) von 2017 bis 2021 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner) .....	34
Tabelle 3-7: Anzahl der Neuerkrankungen mit Lungenkarzinom in Deutschland 2019 nach Altersgruppen (ICD-10 C33-C34).....	35
Tabelle 3-8: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34) von 2014 bis 2019 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner) .....	36
Tabelle 3-9: Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland 2019 (ICD-10 C33-C34) nach Geschlecht und Altersgruppen.....	36
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	37
Tabelle 3-11: (Teil-)Anwendungsgebiete für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub nach Versagen einer TKI-Erstlinientherapie .....	38
Tabelle 3-12: Herleitung der Zielpopulation.....	40
Tabelle 3-13: Anteil an NSCLC-Patienten.....	41
Tabelle 3-14: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten im Stadium IIIB/C oder IV.....	42
Tabelle 3-15: Anteil Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen an der Gesamtpopulation von NSCLC-Patienten .....	44
Tabelle 3-16: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten mit EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub in Deutschland .....	45
Tabelle 3-17: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten, die Afatinib oder Osimertinib als Erstlinientherapie erhalten.....	47
Tabelle 3-18: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten mit Afatinib, die eine Zweitlinientherapie erhalten.....	48
Tabelle 3-19: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten.....	50
Tabelle 3-20: Fortgeschriebene Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34).....	55
Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2024 und Prognose für die Jahre 2025-2029.....	56
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	57

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77
Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	93
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	100
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	101
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	104
Tabelle 3-30: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema ...	113
Tabelle 3-31: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema ...	114
Tabelle 3-32: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	115
Tabelle 3-33: Dosierungsschema der Prämedikation.....	117
Tabelle 3-34: Infusionsgeschwindigkeiten für Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema.....	118
Tabelle 3-35: Infusionsgeschwindigkeiten für Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema.....	119
Tabelle 3-36: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab als Monotherapie erhielten.....	124
Tabelle 3-37: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed erhielten .....	126
Tabelle 3-38: Nebenwirkungen von Amivantamab bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhielten .....	128
Tabelle 3-39: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	135
Tabelle 3-40: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	140
Tabelle 3-41: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	145

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht je 100.000 Einwohner (ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020) .....	32
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, (ICD-10 C33 –C34, Deutschland 1999 – 2020/2021).....	32
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht je 100.000 Einwohner (ICD-10 C33-C34, Deutschland 1999-2020/2021) .....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AVP	Apothekenabgabepreis
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
cEGFR	Common EGFR mutation
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients
CT	Computertomografie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
Exon-19-Del	Exon-19-Deletion
Exon-21-L858R-Sub	Exon-21-L858R-Substitutionsmutation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue
LCNEC	Großzelliges neuroendokrines Karzinom (large cell neuroendocrine carcinoma)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MET	Mesenchymal Epithelialer Transitionsfaktor
METamp	Mesenchymal Epithelialer Transitionsfaktor Amplifikationen
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NRG	Neuregulin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
RCT	Randomized controlled trial
RET	Rearranged during transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS	Protoonkogene Tyrosin-Protein-Kinase ROS
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Tumor Node Metastasis
UICC	International Union Against Cancer
VerfO	Verfassungsordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und
  1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (epidermal growth factor receptor, EGFR) nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) (1). Die Zulassungserweiterung durch die EU erfolgte am 22.08.2024 (Notification Date).

Unter Berücksichtigung einer durch den G-BA im Rahmen einer Beratungsanforderung definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), sowie einer Anpassung des Anwendungsgebietes im Rahmen des Zulassungsprozesses leitet Johnson & Johnson folgende zVT ab:

#### **Teilpopulation a)**

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Osimertinib

**Teilpopulation b1)**

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel

**Teilpopulation b2)**

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

*oder*

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

Im Rahmen einer initialen Beratungsanforderung (2020-B-014) mit Beratungsgespräch am 26.03.2020 definierte der G-BA im gegenständlichen Anwendungsgebiet unter anderem Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als zVT (2). Auf Grundlage der initial durch den G-BA definierten zVT und dem Stand der medizinischen Erkenntnisse startete im November 2021 (erster Patient gescreent) die Studie MARIPOSA-2. Die Studie MARIPOSA-2 vergleicht Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) gegenüber Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed allein (Arm B). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0-1. In Folge der Anpassung der zVT zum 13.12.2023 liegen daher keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Auf Grundlage einer Beratungsanforderung durch Johnson & Johnson fand am 13.12.2023 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2023-B-265) zur Festlegung der zVT für Amivantamab auf Basis des folgenden Anwendungsgebietes statt:

*„Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)) und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltet.“*

In der finalen Niederschrift zum gegenständlichen Beratungsgespräch wurde die zVT durch den G-BA wie folgt benannt (3):

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltet; ECOG-PS 0-1

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltet; ECOG-PS 2

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

*oder*

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde das Anwendungsgebiet für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed dahingehend angepasst, dass Patienten nach einer vorherigen Therapie mit jeglichem EGFR-TKI für die gegenständliche Therapie mit Amivantamab in Frage kommen. In Folge des angepassten Anwendungsgebietes qualifizieren sich damit auch Patienten nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation für eine Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed.

Johnson & Johnson leitet unter Berücksichtigung der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und § 6 Abs. 2 (AM-NutzenV) die angepasste zVT ab. In Bezug auf die Kriterien 1-3 ergeben sich durch die Anpassung des Anwendungsgebietes keine Änderungen gegenüber den Erläuterungen des G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung 2023-B-265. Für Patienten, die bereits mit einem EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation behandelt wurden und eine T790M Resistenzmutation aufweisen, hält bislang nur Osimertinib eine spezifische Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) inne (4). Dem Beschluss zur Re-Bewertung des relevanten Teilanwendungsgebietes von Osimertinib vom 19. Oktober 2017 ist zu entnehmen, dass der G-BA Osimertinib für „Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt“ einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Grundlage der AURA-3 Studie erteilt hat (5). Hinsichtlich des allgemein anerkannten Standes der

medizinischen Erkenntnisse liegen im Rahmen der deutschen S3-Leitlinie spezifische Empfehlungen für Patienten vor, die in der ersten Therapielinie keinen EGFR-TKI der dritten Generation erhalten haben. Der evidenzbasierten Empfehlung 8.115 mit Empfehlungsgrad A ist zu entnehmen: „Bei NSCLC Stadium IV mit Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden.“ (6). Auch die internationale ESMO-Leitlinie unterteilt die Therapieempfehlungen ab der zweiten Therapielinie nach bereits erfolgter Erstlinientherapie mit Osimertinib oder einer Erstlinientherapie unter Anwendung von EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation. Für Patienten, die einen EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation erhalten haben und eine T790M Mutation aufweisen, empfiehlt auch die ESMO-Leitlinie eine Folgetherapie mit Osimertinib. Erst nach Vorliegen einer Krankheitsprogression auf Osimertinib wird der Einsatz der Immunchemotherapie Atezolizumab in Kombination mit Bevacicumab, Carboplatin und Paclitaxel oder einer Chemo-Kombinationstherapie empfohlen (7). Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, der erfolgten Nutzenbewertung zu Osimertinib und der vorliegenden Empfehlungen deutscher und internationaler Leitlinien leitet Johnson & Johnson in Folge die zusätzliche Teilpopulation a) mit der dazugehörigen zVT ab:

#### **Teilpopulation a)**

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Osimertinib

Unter Bezugnahme auf die konsensbasierten Empfehlung 8.118, auf die bereits im Rahmen der Beratungsanforderung von Seiten des G-BA abgestellt wurde, wird für Patienten, die einen fehlenden Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M Mutation und einen fehlenden Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen haben, empfohlen, bei EGFR+NSCLC Stadium IV analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorzugehen (3, 6). Unter Berücksichtigung der Empfehlung 8.118 zu Patienten mit fehlendem Nachweis einer erworbenen T790M Mutation und den bestehenden Erläuterungen des G-BA aus der Beratungsanforderung 2023-B-265 leitet Johnson & Johnson die Teilpopulationen b1) und b2) mit den dazugehörigen, bereits durch den G-BA definierten zVT ab:

**Teilpopulation b1)**

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 0-1

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel

**Teilpopulation b2)**

Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; ECOG-PS 2

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

*oder*

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

**3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Quellen wurden die finale Niederschrift der Beratungsanforderung 2023-B-265 durch den G-BA, die deutsche S3-Leitlinie, die ESMO-Leitlinie sowie die Fachinformation und die Beschlussfassung zu Osimertinib herangezogen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-014. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-265. Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen. 2024.
4. AstraZeneca AB. Fachinformation Tagrisso® 40 mg Filmtabletten Tagrisso® 80 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024]. 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Osimertinib (Ablauf der Befristung). 2017.
6. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 3.0 – März 2024. 2024.
7. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(4):339-57.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Lungenkarzinom ist die häufigste Krebstodesart bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen in Deutschland (1). Mit der höchsten Mutationslast gehört es zu den komplexesten bösartigen Erkrankungen. Im Jahr 2020 sind etwa 34.100 Neuerkrankungen bei Männern und rund 22.600 Neuerkrankungen bei Frauen auf „bösartige Neubildung der Trachea“ (gemäß ICD-10 C33) und „bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ (gemäß ICD-10 C34) zurückzuführen. Insgesamt gehört das Lungenkarzinom zu den Tumorarten mit der ungünstigsten Prognose. Gemäß Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Durchschnitt bei Frauen ca. 25% und bei Männern ca. 19%, jeweils mit Variationen in Abhängigkeit vom diagnostizierten Krankheitsstadium (2). Im fortgeschrittenen Stadium beträgt die mediane Überlebenszeit 8-18 Monate (1).

#### Ätiologie

Als Ursache für die Entstehung eines Lungenkarzinoms wird ein Zusammenspiel bekannter und unbekannter Risikofaktoren ausgemacht. Generell beinhaltet die Entstehung von Krebs einen langfristigen, mehrstufigen Prozess, welcher auf epigenetische Anomalien bei der Genexpression oder die Anhäufung von Mutationen zurückzuführen ist (3, 4). Aufgrund von Mutationen in einzelnen Genabschnitten können Tumorzellen durch spezifische Mechanismen wie der Verhinderung der Apoptose, Signalen zur Zellproliferation und der Angiogenese von Blutgefäßen ein unkontrolliertes Wachstum erzielen (5). Insbesondere das Lungenkarzinom ist gekennzeichnet durch die Akkumulation veränderter DNA-Mutationen und durch die Deregulation von Signalübertragungswegen. Das NSCLC zeichnet sich als Erkrankung durch seine Vielzahl an möglichen Mutationen aus. Aufgrund ihrer Höchstzahl an genetischen Veränderungen weist diese maligne Erkrankung als Folge eine sehr hohe Mutationslast auf. Die genetischen Veränderungen werden als sogenannte Treibermutationen identifiziert und dienen im Rahmen der personalisierten Medizin als Angriffspunkt für die Entwicklung von zielgerichteten Therapien (6).

## Risikofaktoren

Ein bedeutsamer primärer Risikofaktor für die Entwicklung des Lungenkarzinoms ist der Tabakkonsum in Form von aktivem Rauchen. Bei Frauen sind mindestens 80% der Lungenkarzinome auf aktives Rauchen zurückzuführen, bei Männern sind es bis zu 90%. Doch nicht nur das aktive, sondern auch das passive Rauchen steigert das Risiko einer Erkrankung (2). Weitere Risikofaktoren nehmen mit einer Häufigkeit von 9-15% eine untergeordnete Rolle ein und lassen sich in schädigende Umwelteinflüsse wie kanzerogene Stoffe klassifizieren. Zu diesen kanzerogenen Stoffen gehören z. B. Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe oder auch Nickel- und Quarzstäube (2, 7). Unter den Luftschadstoffen stellen Feinstaub und Dieselabgase die wichtigsten umweltbedingten Risikofaktoren dar (2, 7). Weitere exogene Noxen sind ionisierende Strahlen, z. B. das radioaktive Gas Radon, oder die medizinische Strahlenexposition sowie berufliche Expositionen z. B. gegenüber Arsen, Chrom sowie chronische Infektionen (Narbenkarzinom) (2, 7). Auch eine erbliche Prädisposition wird in der Literatur vermutet, da bei Betroffenen mit Verwandten ersten Grades mit Lungenkarzinom-Anamnese ein erhöhtes Erkrankungsrisiko identifiziert worden ist (2, 7).

## Symptome

Aufgrund der unauffälligen und unspezifischen Symptomatik in den frühen Phasen der Erkrankung des Lungenkarzinoms kommt es in den meisten Fällen zu einer späten Diagnosestellung im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, verbunden mit einer schlechten Prognose (8). Diese Tatsache ist u. a. darauf zurückzuführen, dass das Lungengewebe selbst keine Schmerzrezeptoren besitzt und in den frühen Stadien keine durch die Patienten als schwerwiegend eingeschätzten Beschwerden auftreten.

Tabelle 3-1: Häufigkeit von Initialsymptomen beim Lungenkarzinom

Symptom bzw. klinisches Zeichen	Häufigkeit
Husten	8-75%
Gewichtsverlust	0-68%
Luftnot	3-60%
Brustschmerzen	20-49%
Hämoptyse	6-35%
Knochenschmerzen	6-25%
Fingerendteilveränderungen (Clubbing)	0-20%
Fieber	0-20%
Schwächegefühl	0-10%
Quelle: (1)	

Das klinische Bild des Lungenkarzinoms lässt sich hinsichtlich der entstehenden Symptomatik in konkrete Ursachen, wie z. B. in allgemeine, lokal tumorbedingte und Metastasen bedingte Symptome differenzieren.

Allgemeine Symptome stellt, wie bei den meisten Tumorerkrankungen, die B-Symptomatik dar, welche durch Fieber, Nachtschweiß, Fatigue und Gewichtsabnahme gekennzeichnet ist (7). Der lokale intrathorakale Tumor im meist fortgeschrittenen Stadium löst insbesondere lokale Beschwerden wie Husten, Bluthusten (Hämoptyse), Thoraxschmerzen bei Raumforderung, z. B. Richtung Pleura, Dyspnoe oder Dysphagie aus. Eine Dyspnoe entwickelt sich bei 60% der Betroffenen und ist mit der Zunahme von Husten und Sputum assoziiert (9). Sofern ein Hauptbronchus vom Tumor befallen ist, ergeben sich Symptome wie Atemlosigkeit und Keuchen (9). Die intrathorakale Ausbreitung des Tumors kann durch lokale Metastasierung oder auch Lymphknotenbefall erfolgen. Daher können verschiedene Symptome hinsichtlich der Lokalisation der Metastasierung an den Nerven, der Thoraxwand und der Pleura sowie an vaskulären Strukturen wie dem Herzen und viszerale Strukturen wie dem Ösophagus auftreten. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die Ausprägung der Symptomatik zu. Etwa 30% der von einem Lungenkarzinom betroffenen Patienten entwickeln Symptome aufgrund von extrathorakaler Metastasierung, wobei insbesondere Knochen, Leber, Nieren, intraabdominale Lymphknoten, Gehirn und Haut betroffen sind (9). Metastasen bedingte Symptome des Lungenkarzinoms sind Schmerzen wie Kopf- und Knochenschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle und neurologische Ausfälle, aber auch Lymphknotenschwellungen und ein Ikterus (7).

Die Symptomatik geht mit einer wesentlichen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (10).

### **Histologie und Einteilung der Krankheitsstadien des Lungenkarzinoms**

Der Ursprung der Entstehung eines Lungenkarzinoms entstammt den respiratorischen Epithelzellen. Aufgrund klar zu differenzierender zellmorphologischer Merkmale können Lungenkarzinome in verschiedene Subtypen unterschieden werden.

Generell wird zwischen dem kleinzelligen (SCLC) und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologie und sich daraus ergebenden unterschiedlichen Therapieansätzen unterschieden (7). Etwa 15%-20% aller Lungenkarzinome sind kleinzellig (1, 11). Mit einer Häufigkeit von ca. 80-82% ist das NSCLC das am häufigsten auftretende Lungenkarzinom (12). Die NSCLC differenzieren sich in das Plattenepithelkarzinom sowie das Nicht-Plattenepithelkarzinom. Das Nicht-Plattenepithelkarzinom wiederum untergliedert sich vor allem in das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom. Im fortgeschrittenem NSCLC (Grad 3 bzw. Grad 4) beläuft sich der Anteil an Plattenepithelkarzinomen auf etwa 19-30%, der Anteil an Adenokarzinomen auf ca. 61-69% und der Anteil an großzelligen Karzinomen auf ca. 3-4% (13, 14).

Gemäß der aktuellen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) können die malignen Tumore der Lungen klassifiziert werden in Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, neuroendokrine Tumore, kleinzelliges Karzinom (SCLC) und großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC).

Die Klassifikationen des NSCLC in die histologischen Subtypen werden in der folgenden Tabelle 3-2 differenziert (15, 16):

Tabelle 3-2: Histologische Subtypen maligner Tumore der Lunge

Klassifikation	Differenzierung
Plattenepithelkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verhornend</li> <li>○ Nicht verhornend (p40+, TTF-)</li> <li>○ Basaloid (p40+/TTF1-)</li> </ul>
Adenokarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Präinvasiv</li> <li>○ Minimal invasiv (&lt;3 cm mit &lt;5 mm Invasion ≈3%)</li> <li>○ Invasiv <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ G1: lepidisch (≈3%)</li> <li>▪ G3: azinär, papillär</li> <li>▪ G3: mikropapillär, solide</li> </ul> </li> <li>○ Varianten</li> </ul>
Neuroendokrine Tumore	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Karzinoid <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Typisches Karzinoid</li> <li>▪ Atypisches Karzinoid</li> </ul> </li> </ul>
Großzelliges Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sofern keine histopathologischen Hinweise für ein Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom vorliegen und bei Hinweisen für eine großzellige Morphologie wird ein großzelliges Karzinom diagnostiziert</li> <li>○ Sofern eine neuroendokrine Morphologie vorliegt, muss diese durch mindestens einen positiven immunhistochemischen Marker für die Diagnose eines großzelligen Karzinoms bestätigt werden</li> </ul>
Quellen: (7, 15-17)	

### Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

Zur einheitlichen Klassifikation des Lungenkarzinoms werden zwei Klassifikationssysteme hinsichtlich des Erkrankungsstadiums und der Prognose herangezogen. Zum einen wird die „Tumor Node Metastasis“ (TNM)-Klassifikation (siehe Tabelle 3-3) und zum anderen werden die „International Union Against Cancer“ (UICC-) Kriterien (siehe Tabelle 3-4) verwendet (18, 19).

Die TNM-Klassifikation beschreibt die Größe und Streuung des Tumors im Einzelnen. Bei den UICC-Kriterien handelt es sich um eine erweiterte TNM-Klassifikation. Innerhalb der TNM-Klassifikation werden die Kategorien „Primärtumor“, „Lymphknoten“ und „Fernmetastasen“ betrachtet und akkumuliert, sodass eine konkrete Stadieneinteilung erfolgen kann. Ergänzend dazu kann beim NSCLC aufgrund der therapeutischen Relevanz eine weitere Einteilung des Stadiums IIIAN2 nach Robinson et al. vorgenommen werden (20), da sich durch den ipsilateralen, mediastinalen Lymphknotenbefall ein sehr heterogenes Bild dieses Stadiums abzeichnet (7).

Die Einteilung der Stadien im Lungenkarzinom ist für die Auswahl einer geeigneten Therapie von besonderer Bedeutung. Insbesondere in den frühen Stadien, welche sich nach den UICC-Kriterien in Stadium I und II klassifizieren lassen, bestehen kurative lokaltherapeutische Lösungsansätze wie z. B. eine Operation. Patienten, welche sich nach UICC-Kriterien im Stadium IIIB und IV befinden, gelten hingegen als nicht mehr operabel, sodass hier lediglich palliative therapeutische Maßnahmen zur Verfügung stehen. Eine Ausnahme stellen Patienten im neu definierten oligometastatischen Stadium (M1b/Stadium IV) dar, für die ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt (3, 7).

Seit dem 1. Januar 2017 ist eine neue Stadieneinteilung nach International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/UICC gültig, welche in der folgenden Tabelle 3-3 abgebildet ist:

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms

Stadium	Kurzbeschreibung
T - Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ
T1	größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt T1a(mi): Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit überwiegend lepidischem Wachstumsmuster, <3 cm in der größten Gesamt-Ausdehnung mit einem invasivem (in der CT solidem) Anteil <5 mm T1a: größter Durchmesser ≤1 cm T1b: größter Durchmesser >1 und ≤2 cm T1c: größter Durchmesser >2 und ≤3 cm
T2	T2: größter Durchmesser >3 und ≤4 cm mit einem der folgenden Merkmale: Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina <u>oder</u> Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen T2a: größter Durchmesser >3 und ≤4 cm T2b: größter Durchmesser >4 und ≤5 cm
T3	T3: größter Durchmesser >5 aber ≤7 cm <u>oder</u> zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor <u>oder</u> Infiltration in eine der folgenden Strukturen: Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, parietales Perikard
T4	T4: größter Durchmesser >7 cm <u>oder</u> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen <u>oder</u> mit direkter Infiltration in eine der folgenden Strukturen: Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina

Stadium	Kurzbeschreibung
N - Lymphknotenmetastase	
Nx	Nx: Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	N0: keine Lymphknotenmetastasen
N1	N1: Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	N2: Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	N3: Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M - Fernmetastase	
M0	M0: keine Fernmetastasen
M1	M1: Fernmetastasen M1a: separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen; Pleura mit knotigem Befall; maligner Pleuraerguss; maligner Perikarderguss M1b: isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ M1c: mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen
Abkürzungen: TNM: Tumor Node Metastasis Quellen: (19)	

Tabelle 3-4: UICC-Klassifikation des Lungenkarzinoms

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c
Abkürzungen: UICC: International Union Against Cancer Quellen: (21, 22)			

### Diagnose des fortgeschrittenem Lungenkarzinoms

Derzeit besteht kein standardisiertes Vorgehen hinsichtlich eines regelhaften, routinemäßigen Screenings auf ein Lungenkarzinom in der deutschen Versorgung, da keine einheitliche Methode zur Früherkennung eines Lungenkarzinoms existiert (2). Die Notwendigkeit eines Früherkennungsprogramms ist unumstritten, jedoch hat in der Nutzen-Risiko-Abwägung bisher keines der zur Verfügung stehenden Verfahren zu einer uneingeschränkt positiven Empfehlung führen können. Daher wird das Lungenkarzinom neben einer fehlenden einheitlichen frühen Diagnose aufgrund der anfangs nicht schwerwiegenden Symptome häufig erst in einem späten Stadium identifiziert (8).

Da das Lungenkarzinom in der Regel ein langsames Wachstum aufweist, erfahren betroffene Patienten erst im späten zeitlichen Verlauf Schmerzen und eine ausgeprägte tumorassoziierte Symptomatik (7). Das führt zu einer im Erkrankungsverlauf späten Konsultation eines Arztes.

Als Basisdiagnostik des Lungenkarzinoms werden die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- Anamnese, klinische Untersuchung
- Laboruntersuchungen
- Röntgen Thorax (p.a. und seitlich)
- Spiral-Computertomografie (CT) Thorax (inkl. Oberbauchregion bis inkl. Nebennieren)
- Bronchoskopie (1)

Bei der Diagnose des Lungenkarzinoms kommen unterschiedliche Verfahren zur Bildgebung sowie Labor- und Gewebeuntersuchungen zum Einsatz (7). Bei den Laboruntersuchungen werden unter anderem das Blutbild, die Elektrolyte, die Nieren- und Leberparameter, der LDH-Wert (LDH: Laktat-Dehydrogenase) oder die Gerinnungswerte geprüft.

Weitere Untersuchungsmethoden sind die CT des Thorax oder des Oberbauches mit Kontrastmittel sowie die Positronenemissionstomografie (PET)-CT, beides Methoden erster Wahl. Alternativ, d. h. sofern die Durchführung einer CT nicht möglich ist, kann die Magnetresonanztomografie (MRT) des Thorax oder Oberbauches mit Kontrastmittel erfolgen. Sofern ein Verdacht eines Lungenkarzinoms besteht und eine Bildgebung möglich und Raumforderung zugegen ist, kann eine Bronchoskopie mit Biopsie zur konkreten Diagnosestellung erfolgen. Bei Verdacht aus der Bildgebung, begleitet von einem peripheren Rundherd, kann eine transthorakale Biopsie zur Diagnosestellung beitragen (7).

Unter Berücksichtigung der klinischen Symptome erfolgt nach der pathologisch bestätigten Differentialdiagnose des primären Lungenkarzinoms eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik, da insbesondere beim NSCLC Metastasen in allen Körperregionen auftreten können (7). Für die Ausbreitungsdiagnostik wird die Klassifikation der UICC-Kriterien herangezogen.

Die Prognose ist in starkem Maß abhängig von dem Stadium der Erkrankung. Mit ca. 70% werden die meisten Patienten erst in einem späten fortgeschrittenem Krankheitsstadium, d. h. IIIB oder IV diagnostiziert. Hier sind 80% der Tumore inoperabel, verbunden mit einer schlechten Krankheitsprognose (23). Insbesondere das fortgeschrittene Lungenkarzinom geht i. d. R. nicht mit einer kurativen, sondern mit einer palliativen Behandlungsintention einher. Hier stellt die Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Kontrolle der krankheitsassoziierten Symptome und einer Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität das Hauptziel einer palliativen Tumorthherapie dar (7, 9, 24).

### **Behandlung des Lungenkarzinoms in Abhängigkeit der Erkrankungsstadien**

Die Behandlung im Stadium IA/B liegt in der operativen Entfernung des Primärtumors, hier steht die Intention einer Heilung im Vordergrund. Voraussetzung für eine Resektion ist ein negativer Lymphknotenbefund (1). Ergänzend zu diesem kurativen Ansatz können adjuvante Therapien (adjuvante Chemotherapie) erwogen werden (7).

Im Stadium IIA/B wird eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie empfohlen, aber auch eine punktgenaue Strahlentherapie kann zum Einsatz kommen (1, 7, 25). Der Einsatz von adjuvanten Systemtherapien mit molekular-zielgerichteten und Immuncheckpoint-Inhibitoren wird derzeit untersucht (7).

Das Stadium III des Lungenkarzinoms liefert ein heterogenes Erkrankungsbild, sodass ab diesem Stadium individuelle Therapieempfehlungen ausgesprochen werden. Im Stadium IIIA wird die noch mögliche Resektion des Tumors empfohlen. Außerdem sollen adjuvante Chemotherapien und Strahlentherapien eingesetzt werden. Im Stadium IIIB sowie Stadium IV ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie ist eine Resektion des Tumors nicht mehr möglich. So sind hier z. B. beide Lungenflügel vom Tumor befallen. Ergänzend dazu liegt mindestens ein Befall der Lymphknoten vor. Abhängig von vorliegenden therapierbaren Mutationen werden hier zielgerichtete Therapien oder Chemotherapien gegeben, um die Überlebenszeit zu verlängern und tumorassoziierte Symptomatik zu kontrollieren (1, 7).

## **Molekularpathologische und genetische Differenzierung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms**

Die moderne Diagnosestellung des Lungenkarzinoms hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten stark verändert. Der pathologisch-anatomische Befund stellt beim Lungenkarzinom die entscheidende Grundlage zur Sicherung der Tumordiagnose, der histologischen Typisierung, der Bestimmung der Tumorausdehnung, des Differenzierungsgrades (Grading) sowie der Bestimmung des Tumorstadiums anhand von Operationspräparaten hinsichtlich der Resektionsränder dar (1, 26-30).

Gemäß der S3-Leitlinie Bronchialkarzinom soll nach der Empfehlung 6.58 (EK) bei nicht von einem Plattenepithelkarzinom betroffenen Patienten mit nicht kurativer Ausgangslage eine Untersuchung aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (EGFR-Mutationen in den Exonen 18 bis 21, anaplastische Lymphomkinase-Fusionen-Fusionen (ALK), rearranged during transfection-Fusionen (RET), protoonkogene Tyrosin-Protein-Kinase 1-Fusionen (ROS), neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase 1-3-Fusionen (NTRK) sowie B-rapidly accelerated fibrosarcoma (BRAF) V600 Mutationen) vorgenommen werden (1). Eine Testung auf EGFR-Mutationen in den Exonen 19 und 21 soll bereits in den frühen Tumorstadien (IB – IIIA) des NSCLC nach Tumorresektion vorgenommen werden (1).

Die Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt ebenfalls, dass eine molekularbiologische Untersuchung vor einer medikamentösen Erstlinientherapie bei Patienten im Stadium IV vorgenommen werden soll, worunter neben den genannten auch weitere Alterationen (z. B. NTRK-Fusionen, humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2-Amplifikationen (HER), Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologe -Mutationen (KRAS) und Weitere) aufgeführt sind (7). Darüber hinaus wird aufgeführt, dass bei Patienten im Stadium IV eine molekularbiologische Untersuchung weiterer Alterationen, wie KRAS-Mutationen, mesenchymal-epitheliale Transitionsfaktor Amplifikationen (METamp) und MET-Exon-14-Skipping-Mutationen, NRG1-Fusionen (Neuregulin) sowie HER2-Amplifikation und HER2-Exon-20-Mutationen vorgenommen werden soll (1).

EGFR-Mutationen sind mit 20% die am zweithäufigsten vorkommende Mutationsart der Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge (1). Die EGFR-Exon-19-Deletionen (Exon-19-Del) (42,4%) und die EGFR-Exon-21-L858R-Substitutionsmutation (Exon-21-L858R-Sub) (30,9%) stellen die beiden häufigsten aktivierenden EGFR-Aberrationen dar und machen nach aktuellen Untersuchungen in Deutschland fast 75% aller Fälle mit EGFR-Mutation beim NSCLC aus (31). Die Deletionen im Exon 19 und die Punktmutation L858R stellen im Vergleich zur T790M Mutation keine erworbenen Mutationen im Sinne einer entwickelten Tyrosinkinase-Inhibitoren-(TKI)-Resistenz dar (32).

Sowohl die zu wählenden Therapieoptionen als auch die Prognose der Erkrankung stehen in Abhängigkeit zum Erkrankungsstadium bei Diagnose sowie zu dem identifizierten Tumortyp (28, 33).

So konnte in bestehenden klinischen Studien gezeigt werden, dass sich neuartige, zielgerichtete Therapieoptionen im Einsatz gegen das Voranschreiten der Erkrankung NSCLC mit spezifischen Treibermutationen als effektiv erwiesen haben und diese neben einer Verlängerung des Überlebens auch eine Hinauszögerung der Progression erwirken können (34).

Die Fortschritte in der Diagnostik und die zielgerichtete Behandlung bestimmter Mutationen haben in den letzten Jahren zu einer Verbesserung der Therapielandschaft des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms geführt (35, 36). Gleichzeitig zeigt die Differenzierung auf, für welche Subtypen der Erkrankung weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht (37).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### **Therapieziele und therapeutischer Bedarf bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-19-Deletionen oder EGFR-Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen, nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI**

Patienten mit einem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (ab Stadium IIIB) weisen fortgeschrittene lokale Tumore mit Befall der Nachbarorgane sowie Lymphknotenmetastasen auf. Eine vollständige operative Entfernung des Primärtumors ist regelhaft nicht mehr möglich. Diese Patienten befinden sich nicht in einem kurativen, sondern in einem palliativen Therapiestadium ihrer Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 8-18 Monaten und ist im Vergleich zu anderen metastasierten Krebserkrankungen deutlich verkürzt (1). Die Patienten werden häufig erst mit einer metastasierten Erkrankung diagnostiziert (38). Die im fortgeschrittenen NSCLC auftretende Symptomatik ist vielfältig und eindeutig für den Patienten spürbar. Sie kann dabei unterschiedliche Ausprägungen annehmen und auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen. Dabei kann die Symptomatik sowohl vom Primärtumor als auch von intra- oder extrathorakalen Tumorausbreitungen ausgehen (1).

Die EGFR-aktivierenden Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub Mutationen zählen innerhalb der EGFR-Mutationen zu den „Common Mutations“ (cEGFR). Auch wenn für Patienten mit diesen Mutationen in den letzten Jahren Behandlungsfortschritte durch zielgerichtete Therapien erreicht werden konnten, bestehen durch Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von ZNS-Metastasen (Zentralnervensystem) weiterhin Herausforderungen bei der langfristigen Krankheitskontrolle. In der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie von Amivantamab MARIPOSA-2 beträgt das mediane Gesamtüberleben im Chemotherapie-Kontrollarm nur 15,3 Monate (39).

Die obersten Therapieziele im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC sind eine möglichst nachhaltige Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle unter der Tumorthherapie und damit einhergehend die Verzögerung einer symptomatischen Progression sowie die Verlängerung der Überlebensdauer der Patienten. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit stellt in einer palliativen Behandlungssituation ein wesentliches Behandlungsziel dar. Ein Ansprechen des Primärtumors und der Metastasen auf eine Therapie ist essenziell für das Erreichen eines stabilen Erkrankungsstadiums. Für Patienten ist es wichtig, eine therapeutische Stabilisierung der Erkrankung zu erreichen, da sie zur Hinauszögerung potenziell dauerhaft belastender Symptome und zu einer möglichst langen symptomarmen Zeit führt.

Das Auftreten von neuen Symptomen und die Verschlechterung bestehender Symptome stellen grundsätzlich eine Eskalation des Erkrankungsverlauf dar, welcher für den Patienten mit deutlichen Beeinträchtigungen einhergeht.

### **Therapieoptionen**

Beim fortgeschrittenen NSCLC soll eine molekularepathologische Untersuchung hinsichtlich therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen eingeleitet werden. Es stehen für verschiedene Mutationen spezifische Therapieoptionen zur Verfügung. Für Patienten mit „Common EGFR-Mutations“ stellten EGFR-TKI-Monotherapien, speziell mit dem Drittgenerations TKI Osimertinib für eine lange Zeit den Behandlungsstandard in der ersten Therapielinie dar. Bei Patienten, die stattdessen mit einem TKI der ersten oder zweiten Generation behandelt wurden, kann auch in der zweiten Therapielinie bei einer T790 Mutation Osimertinib zum Einsatz kommen. Für die meisten Patienten mit cEGFR-Mutationen ist die Möglichkeit einer nachgewiesenermaßen wirksamen und zielgerichteten Therapie in der zweiten Therapielinie somit bereits ausgeschöpft. In der internationalen Versorgungsrealität wird daher in der Regel eine platin-basierte Chemotherapie für diese Patienten eingesetzt. Für Patienten mit einem ECOG-Status 0-1 kann zudem die Option einer Immunchemotherapie-Kombination aus Atezolizumab, Bevacicumab, Carboplatin und Paclitaxel erwogen werden.

### **Unzureichende Wirksamkeit bestehender Therapieoptionen**

Patienten mit NSCLC und aktivierenden Exon-19-Del oder Exon21-L858R-Sub Mutation im Gen des EGFR, deren Erkrankung nach einer Behandlung mit einem TKI fortgeschritten ist, stehen vor erheblichen medizinischen Herausforderungen. Insbesondere nach einer Therapie mit Osimertinib entwickeln Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit diverse Resistenzen (am häufigsten sind die MET-Dysregulation sowie die EGFR-Alteration) und erleben dadurch eine Krankheitsprogression, nach der die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt sind (40-43). Die unzureichende Effektivität der Behandlung mit einer alleinigen Chemotherapie zeigt sich in der ungünstigen Prognose der Patienten, die im Median ein Gesamtüberleben von 15,3 Monaten und ein medianes PFS von 4,2 Monaten haben (39, 44).

Während eine Interimsanalyse der Phase-III-Studie IMpower150 zur Immunchemotherapie-Kombination Atezolizumab mit Bevacicumab, Carboplatin und Paclitaxel positive Ergebnisse in einer explorativen post hoc Subgruppenanalyse bei cEGFR-mutierten Patienten zeigte, konnte die finale Analyse zum Gesamtüberleben keinen signifikanten Überlebensvorteil in dieser Subgruppenanalyse bestätigen (45, 46), allerdings lag weiterhin ein numerischer Vorteil im medianen Gesamtüberleben vor (28 vs. 18 Monate). Asiatische Phase-III-Studien wie die Studie ATTLAS oder die Studie IMpower151, in denen mehr cEGFR-mutierte Patienten eingeschlossen wurden, zeigten keinen Vorteil im Gesamtüberleben (47, 48). Weitere Phase-III-Studien, die andere Immunchemotherapie-Kombinationen bei Patienten mit EGFR-Mutationen untersuchten, zeigten ebenfalls keine Vorteile durch Hinzunahme einer Immuntherapie und verfehlten ihren primären Endpunkt (32, 49, 50).

Die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wird durch das mit der Zeit zunehmende Risiko von ZNS-Metastasen weiter erschwert, was unweigerlich zu einer weiteren Verschlechterung der Prognose der Patienten beiträgt (34, 51, 52). Fast ein Viertel der Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC hat zum Zeitpunkt der Diagnose der fortgeschrittenen Erkrankung bereits ZNS-Metastasen, insbesondere Hirnmetastasen (53-55). Darüber hinaus steigt die kumulative Inzidenz von ZNS-Metastasen mit jedem Jahr nach der Diagnose. Fünf Jahre nach der Erstdiagnose haben schätzungsweise mehr als die Hälfte der Patienten ZNS-Metastasen entwickelt (54). In der FLAURA-Studie wurde in der Erstlinie bei 6% der mit Osimertinib behandelten Patienten und bei 15% der mit EGFR-TKI (Gefitinib oder Erlotinib) behandelten Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung im ZNS festgestellt, und zwar unabhängig von bekannten oder behandelten ZNS-Metastasen bei Studienbeginn (34, 54).

Da weder eine platinhaltige Chemotherapie noch eine Hinzunahme von nicht spezifisch gegen EGFR gerichteten Immuntherapien für Patienten mit cEGFR Mutationen eine hinreichende und konsistent belegte Effektivität bietet, bedarf es für die Patientenpopulation, deren Erkrankung nach der Behandlung mit einem TKI progredient geworden ist, einer zielgerichteten, wirksamen Therapieoption, um dem ungedeckten therapeutischen Bedarf entgegenzuwirken.

### **Deckung des medizinischen Bedarfs im NSCLC durch Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed**

Mit der Zulassung von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gibt es für Patienten, nach Versagen einer Erstlinientherapie mit einem TKI erstmalig eine zielgerichtete Behandlungsoption, die sowohl den Bedarf nach einer effektiven und sicheren Therapie bedient als auch auf einer Evidenzgrundlage mit hoher Güte in der betreffenden Patientenpopulation basiert. Die Studie MARIPOSA-2 ist die erste erfolgreiche RCT (randomized controlled trial) im gegenständlichen Anwendungsgebiet, die eine zielgerichtete Therapie speziell für cEGFR-mutierte Patienten nach Versagen einer TKI-Therapie untersucht. Sie liefert direkt vergleichende Evidenz gegenüber dem bisherigen Therapiestandard, der Chemotherapie. Die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie empfiehlt Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im gesamten Anwendungsgebiet (56).

Amivantamab ist ein bispezifischer EGFR-MET-Antikörper mit immunzellgesteuerter Aktivität, der auf zwei onkogene Wege des Tumorwachstums und der Resistenz abzielt und Immunzellen zum Angriff auf Tumorzellen aktiviert und dabei über drei Mechanismen wirkt (57, 58). Diese einzigartige Wirkungsweise richtet sich gegen die Resistenzmechanismen, die Patienten häufig nach einer Behandlung mit TKI der dritten Generation wie Osimertinib entwickeln, weshalb mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed nun auch in dieser Situation mit bisher begrenzten Behandlungsmöglichkeiten eine Therapieoption zur Verfügung steht.

Tabelle 3-5: Ergebnisse der Studie MARIPOSA-2

<b>Gesamtüberleben</b>	HR 0,73 95% KI [0,54, 0,99]; p=0,039 Median 17,7 vs. 15,3 (ACP vs CP)
<b>Zeit bis zur symptomatischen Progression</b>	HR 0,73 95% KI [0,55, 0,96]; p=0,026 Median 16,0 vs. 11,8 Monate (ACP vs CP)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	HR 0,48 95% KI [0,36-0,64]; p<0,001 Median 6,3 vs. 4,2 Monate (ACP vs CP)
<b>Objektive Ansprechrare</b>	OR 3,1 95% KI [2,00- 4,80]; p<0,0001
<b>Dauer des Ansprechens</b>	Median 6,9 vs. 5,55 Monate (ACP vs CP) Patienten mit DOR ≥6 Monate 31,9% vs. 20%
<b>Zeit bis zur nachfolgenden Therapie</b>	HR 0,51 95% KI [0,39-0,65]; p<0,0001 Median 12,2 vs. 6,6 Monate (ACP vs CP)
Abkürzungen: ACP: Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, CP: Carboplatin und Pemetrexed Quellen: (58)	

Eine Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed reduziert das Risiko zu versterben signifikant gegenüber der alleinigen Chemotherapie um 27%. Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed verzögert zudem die Zeit bis zum Auftreten neuer Symptome oder einer Verschlechterung der Symptome oder bis zum Tod im Vergleich zur Chemotherapie. Damit bedient Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zwei der wichtigsten Therapieziele im fortgeschrittenen NSCLC.

Zusätzlich wird das Risiko eines Krankheitsprogresses signifikant um 52% reduziert. Dieser Vorteil war über alle vordefinierten Subgruppen konsistent, einschließlich der Patienten mit Hirnmetastasen in der Anamnese (59). Bei der Behandlung mit TKIs wie Osimertinib haben Patienten mit ZNS-Metastasen in der Vorgeschichte, einschließlich Hirnmetastasen, im Allgemeinen schlechtere Ergebnisse als Patienten ohne ZNS-Metastasen (34, 55).

Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed weist nach Behandlung mit Osimertinib eine Anti-Tumor-Wirkung im ZNS auf. In der Studie MARIPOSA-2 zeigt sich, dass Amivantamab einen (direkten oder indirekten) Effekt auf Tumorerkrankungen jenseits der Blut-Hirn-Schranke hat und eine ZNS-Progression somit verlangsamt.

Das Risiko eines intrakraniellen PFS (progression-free survival) reduziert Amivantamab plus Chemotherapie um insgesamt 45% in der Gesamtpopulation der Studie MARIPOSA-2 und um 64% bei der Subgruppe der Patienten mit einer Vorgeschichte von Hirnmetastasen, die keine vorherige Strahlentherapie erhalten hatten (HR 0,36; 95% KI [0,16, 0,84]) (59).

Die bessere Wirksamkeit von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zeigt sich auch bei der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie. Unter Amivantamab verzögert sich der Beginn einer neuen Therapie um 5,6 Monate (58).

Das durch die Studie MARIPOSA-2 belegte Potential einer erfolgreichen Therapie wird nicht durch das Nebenwirkungsprofil limitiert. Die Nebenwirkungen der Kombination von Amivantamab mit Carboplatin und Pemetrexed sind bekannt und umfassen primär EGFR- und MET-bezogene unerwünschte Ereignisse (59). Die bereits in der klinischen Praxis im Umgang mit Amivantamab implementierten Maßnahmen in Form von prophylaktischer Antikoagulation und aktiver Hautpflege ermöglichen eine gute Handhabung des Nebenwirkungsprofils, so dass es nur zu einer niedrigen Rate an Behandlungsabbrüchen kommt (58, 60, 61). Die EMA schätzt die auftretenden Nebenwirkungen insgesamt als handhabbar und akzeptabel im Kontext der Schwere der Erkrankung ein (58).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Patienten mit NSCLC und aktivierenden Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub Mutationen im Gen des EGFR werden in vorhandenen nationalen Datenquellen nicht spezifisch erfasst. Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in der Zielpopulation werden daher die durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Verfügung gestellten Daten herangezogen.

Für die Inzidenz- und Prävalenzschätzungen werden die bösartigen Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0) als Ausgangspunkt angesehen. Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der im Jahr 2023 veröffentlichten Fassung des Berichts „Krebs in Deutschland“ des RKI, welcher auf den Daten der Landeskrebsregister aus den Jahren 2019/2020 basiert sowie Daten einer Datenbank des ZfKD. Diese ermöglicht die gezielte Abfrage von Fallzahlen sowie Inzidenz und Prävalenz pro 100.000 Einwohner für die Jahre 1999 bis 2019 (Prävalenz) bzw. 2022 (Inzidenz). Hierbei kann nach verschiedenen gemäß der internationalen Klassifikation der Krankheiten in der Version 10 (ICD-10) codierten Krebsdiagnosen differenziert werden. Zusätzlich können die erforderlichen Zahlen in Abhängigkeit von Geschlecht und Altersgruppe extrahiert werden. Gemäß dem ZfKD sind vor allem die veröffentlichten Zahlen für das letzte Inzidenzjahr (2022) noch als vorläufig anzusehen und es sei mit einem nachträglichen Anstieg zu rechnen (62), weswegen sich im Folgenden bei den Daten zur Inzidenz auf die jüngsten Zahlen des Jahres 2021 bezogen wird.

#### **Vorbetrachtung Lungenkarzinom**

Nach Schätzungen des ZfKD macht das Lungenkarzinom im Jahr 2020 etwa 11,5% aller onkologischen Neuerkrankungen aus und ist somit eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland (2).

Lungenkrebs tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr sind eher selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Rate an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an, wobei das Risiko für Männer altersübergreifend höher ist als für Frauen (Abbildung 3-1). Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren (2).

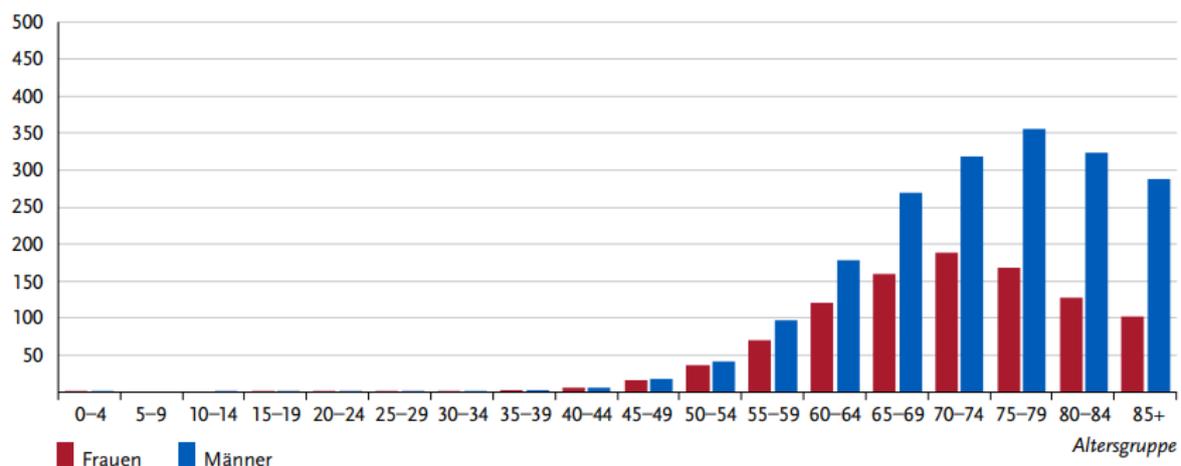


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht je 100.000 Einwohner (ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020)

Quelle: (2)

Gemäß der Datenbankabfrage des ZfKD wurden im Jahr 2021 insgesamt etwa 59.400 Patienten erstmalig mit bösartigen Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C33.0-C34.0) diagnostiziert. Mit einer Anzahl von ca. 35.200 Erstdiagnosen sind Männer dabei deutlich häufiger betroffen als Frauen (24.300). Insgesamt kann von 1999 bis 2021 ein Anstieg der Neuerkrankungen bei Männern von etwa 2,4% und bei Frauen von etwa 118% verzeichnet werden (63). Diese Angaben decken sich mit dem vom RKI im Berichtsjahr 2023 dargestellten Trend zu den Neuerkrankungs- und Sterbefällen und deuten darauf hin, dass gerade die Zahlen für die Jahre 2020-2021 durch die COVID-19 Pandemie beeinflusst werden und daher mit Unsicherheit behaftet sind (Abbildung 3-2).

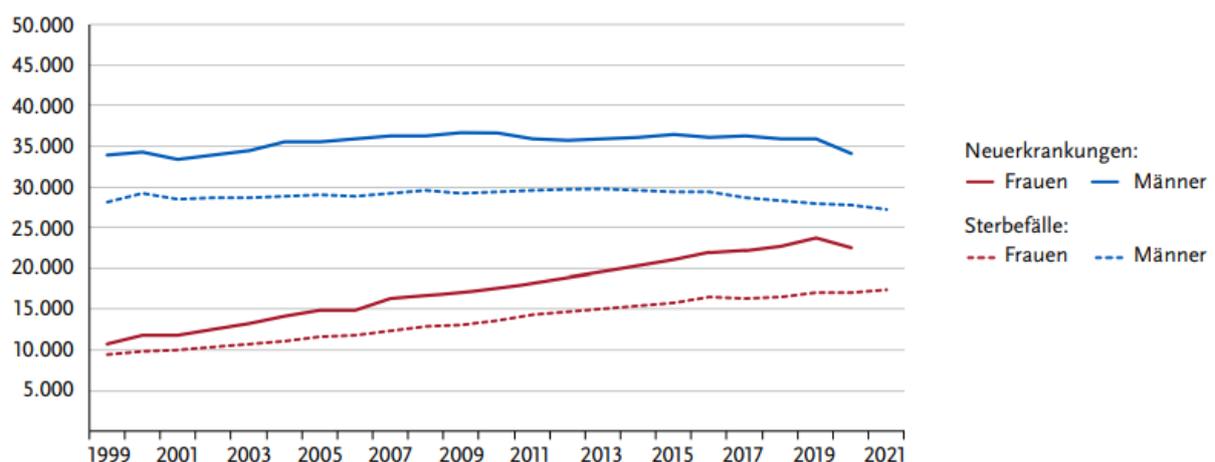


Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, (ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2020/2021)

Quelle: (2)

Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich bei Männern und Frauen in entgegengesetzte Richtungen. Seit Ende der 1990er Jahre sind die Raten für Frauen stetig gestiegen, während sie bei den Männern von 1999 bis 2021 kontinuierlich zurückgingen und sich nun denen der Frauen annähern (Abbildung 3-3). Zurückzuführen ist diese abweichende Entwicklung auf veränderte Rauchgewohnheiten der Bevölkerung, insbesondere auf den Rückgang des Rauchens bei Männern und die Zunahme des Rauchens bei Frauen (2).

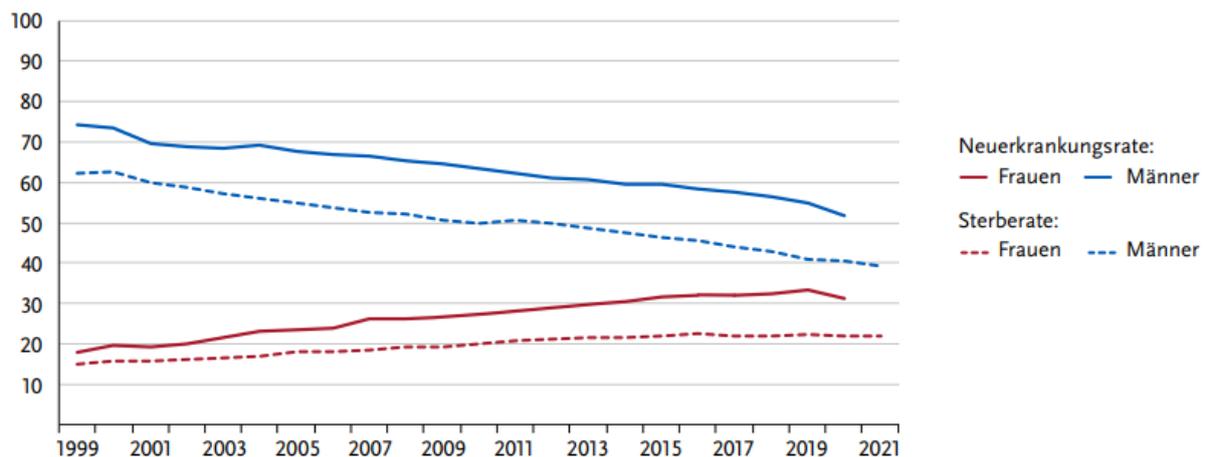


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht je 100.000 Einwohner (ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999-2020/2021)

Quelle: (2)

Lungenkrebs gehört zu den häufigsten krebsbedingten Todesursachen in Deutschland und war im Jahr 2021 für 19,5% aller krebsbedingten Sterbefälle verantwortlich (2). Dies spiegelt sich auch in den relativ niedrigen Überlebensraten nach Erstdiagnose wider. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 25% bei Frauen und 19% bei Männern. Die 10-Jahresüberlebensrate liegt bei 19% bzw. 14% (2).

### Inzidenz Lungenkarzinom

Im Jahr 2021 sind etwa 35.200 Neuerkrankungen bei Männern und rund 24.400 Neuerkrankungen bei Frauen auf „bösartige Neubildung der Trachea“ (gemäß ICD-10 C33) und „bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ (gemäß ICD-10 C34) zurückzuführen. Bemessen an der Gesamtheit der Inzidenzen machen bösartige Neubildungen der Lunge und Bronchien (ICD-10 C34) mit 59.370 Erkrankten im Jahr 2021 den größten Anteil im Lungenkarzinom aus während bösartige Neubildungen der Luftröhre (ICD-10 C33) mit 55 Neuerkrankungen lediglich einen Anteil von 0,1% einnehmen (63). Im Folgenden wird die Inzidenz des Lungenkarzinoms gesamtheitlich (ICD-10 C33-C34) betrachtet.

Tabelle 3-6 zeigt die Zahlen der ZfKD-Datenbank-Abfrage für die Jahre 2017 bis 2021. Es ist festzustellen, dass ein absoluter Anstieg an Neuerkrankungsfällen im Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34) zu vernehmen ist. Während Männer insgesamt häufiger betroffen sind als Frauen, befindet sich die Anzahl an Neuerkrankungen mit 35.169 Fällen im Jahr 2021 auf einem stabilen, jedoch tendenziell leicht rückläufigen Niveau.

Im Gegensatz dazu gab es bei Frauen einen (mit Ausnahme im des durch COVID-19 stark beeinflussten Jahres 2020) durchgehenden Anstieg an Neuerkrankungsfällen von 22.223 im Jahr 2017 auf 24.258 im Jahr 2021.

Aufgrund der insgesamt tendenziell steigenden Inzidenz für die Jahre 2014 bis 2019 prognostizierte das RKI im Rahmen der 13. Ausgabe auch für das Jahr 2022 eine weitere Zunahme an Neuerkrankungen auf insgesamt 59.700 (2). Es sei anzumerken, dass die Inzidenzschätzung im Rahmen der 14. Ausgabe für die Folgejahre aufgrund der schwer vorherzusagenden Inzidenzraten, die von der COVID-19-Pandemie beeinflusst wurden, nicht durchgeführt wurde. Daher wurde vom RKI auch auf die kurzfristige Prognose der Inzidenzraten bis 2024 verzichtet.

Tabelle 3-6: Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34) von 2017 bis 2021 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	Prognose des RKI für 2022
<b>Inzidenz, Fallzahlen</b>						
Männer	36.346	36.182	36.230	34.873	35.170	34.700 <sup>a</sup>
Frauen	22.223	22.679	23.979	23.358	24.258	25.000 <sup>a</sup>
Gesamt	58569	58.861	60.209	58.231	59.428	59.700 <sup>a</sup>
<b>Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000</b>						
Männer	89,1	88,5	88,4	85,0	85,787,3	84,1 <sup>a</sup>
Frauen	53,1	54,0	57,0	55,4	57,6	59,9 <sup>a</sup>
Gesamt	70,9	71,0	72,5	70,0	71,4	72 <sup>a</sup>
a: Prognostizierte Zahlen des RKIs für 2022 (2)						
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems						
Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 07.11.2024 – Inzidenz, Fallzahlen bzw. Rohe Rate in Deutschland (63); Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-85+; Diagnose: Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 2017-2021.						

Nachfolgend sind die vom ZfKD zur Verfügung gestellten Inzidenzzahlen nach Altersgruppe und Geschlecht aus dem Jahr 2021 abgebildet. Wie der Tabelle 3-7 zu entnehmen, ist mit zunehmendem Alter eine Häufung der Diagnose Lungenkarzinom zu beobachten, wobei ab einem Alter von 60 Jahren die höchsten Inzidenzen auftreten. Männer weisen im Alter von 65 bis 69 Jahren mit 6.337 Diagnosen die höchste Neuerkrankungszahl auf. Frauen hingegen erst in einem Alter von 70 bis 74 Jahren mit 4.303 Diagnosen. Da männliche Erkrankte weiterhin den Großteil an Neuerkrankungen ausmachen, ist auch insgesamt die Altersgruppe zwischen 65 und 69 Jahren mit 10.562 Diagnosen im Jahr 2021 am häufigsten betroffen.

Tabelle 3-7: Anzahl der Neuerkrankungen mit Lungenkarzinom in Deutschland 2019 nach Altersgruppen (ICD-10 C33-C34)

Altersgruppe	Lunge (C33-C34)		
	Frauen	Männer	Gesamt
0-4	<5	<5	<5
5-9	<5	<5	<5
10-14	<5	<5	<5
15-19	<5	<5	66
20-24	<5	6	10
25-29	12	15	27
30-34	28	37	65
35-39	77	87	164
40-44	184	185	369
45-49	381	414	795
50-54	1.081	1.239	2.320
55-59	2.293	3.084	5.377
60-64	3.546	5.114	8.660
65-69	4.225	6.337	10.562
70-74	4.303	6.210	10.513
75-79	3.441	5.304	8.745
80-84	2.881	4.657	7.538
≥85	1.799	2.476	4.275

Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems  
Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 07.11.2024 – Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland (63); Gewählte Filter:  
Altersgruppen: 0-85+; Diagnose: Lunge (C33-C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahr: 2021.

### Prävalenz bösartiger Neubildungen der Luftröhre, der Bronchien und der Lunge (ICD-10 C33-C34)

Für die Prävalenz stehen Daten des ZfKD für die Jahre 2004 bis 2019 zur Verfügung (Tabelle 3-8). Tabelle 3-8 zeigt die 5-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34) von 2014 bis 2019. In diesem Zeitraum lässt sich eine stetige Zunahme der Fallzahlen bei Männern und Frauen feststellen. Auch die Rohe Rate pro 100.000 Einwohner ist für beide Geschlechter steigend.

Tabelle 3-8: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34) von 2014 bis 2019 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen</b>						
Männer	52.006	52.885	53.206	54.606	54.440	54.029
Frauen	32.225	34.146	36.036	37.788	38.701	39.453
Gesamt	84.231	87.031	89.242	92.394	93.141	93.482
<b>5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000</b>						
Männer	130,6	130,5	130,7	133,7	132,9	131,7
Frauen	77,9	82,0	86,2	90,1	92,0	93,6
Gesamt	104,25	106,25	108,45	111,9	112,45	112,65
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 10.12.2024 – Prävalenz, Fallzahlen bzw. Rohe Rate in Deutschland (64); Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-75+; Diagnose: Lunge (C33-C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Intervall-Länge in Jahren: 5; Jahre: 2014-2019.						

Tabelle 3-8 ist zu entnehmen, dass die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms im Jahr 2019 bei 93.482 Fällen liegt. Für Männer liegt die Zahl bei 54.029 Fällen, für Frauen bei 39.453. Gesamtheitlich weist die Altersgruppe der 65-74-Jährigen die höchsten Fallzahlen auf, während weniger als 2% aller Fälle auf die Altersgruppe der 0-44-Jährigen entfallen (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland 2019 (ICD-10 C33-C34) nach Geschlecht und Altersgruppen

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	75 und älter	Gesamt
<b>5-Jahres-Prävalenz</b>	Frauen	680	3.625	10.997	13.251	10.900	39.453
	Männer	681	3.782	13.653	18.948	16.965	54.029
	Gesamt	1.361	7.407	24.650	32.199	27.865	93.482
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 10.12.2024 – Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland (64); Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-75+; Diagnose: Lunge (C33-C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Intervall-Länge in Jahren: 5, Jahr: 2019							

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>
Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	ca. 534-2.597 Patienten (ca. 1.566 Patienten im Mittel)	ca. 469-2.282 Patienten (ca. 1.376 Patienten im Mittel)
a: Entspricht 87,91% aller Patienten der Zielpopulation. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: Johnson & Johnson (65)		

Unter Berücksichtigung der aus der Definition der zVT resultierenden Teilpopulationen erschließt sich die folgende Aufteilung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-11: (Teil-)Anwendungsgebiete für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub nach Versagen einer TKI-Erstlinientherapie

<b>(Teil-)Anwendungsgebiete</b> <b>Charakteristika der Population</b> Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup></b>
Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	<b>Anwendungsgebiet a)</b> nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die <b>eine</b> T790M Mutation aufweisen	ca. 13-58 Patienten (ca. 35 Patienten im Mittel)
	<b>Teilanwendungsgebiet b1)</b> nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die <b>keine</b> T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; <b>ECOG-PS 0-1</b>	ca. 402-1.960 Patienten (ca. 1.181 Patienten im Mittel)
	<b>Teilanwendungsgebiet b2)</b> nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die <b>keine</b> T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; <b>ECOG-PS 2</b>	ca. 119-579 Patienten (ca. 349 Patienten im Mittel)
	<b>Gesamt</b>	ca. 534-2.597 Patienten (ca. 1.566 Patienten im Mittel)
<p>a: Entspricht 87,91% aller Patienten der Zielpopulation. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: Johnson &amp; Johnson (65)</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese – wenn möglich – durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein*

### **Herleitung der Zielpopulation**

Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen TKI beinhaltete. Eine orientierende Literaturrecherche zu epidemiologischen Angaben in dieser Indikation hat ergeben, dass sie derzeit noch unzureichend beschrieben ist und hierzu keine verlässlichen Zahlen für Deutschland vorliegen. Die EGFR-aktivierenden Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub Mutationen zählen innerhalb der EGFR-Mutationen zu den „Common Mutations“. Auch wenn für Patienten mit diesen Mutationen in den letzten Jahren Behandlungsfortschritte durch zielgerichtete Therapien erreicht werden konnten, bestehen durch Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von ZNS-Metastasen weiterhin Herausforderungen bei der langfristigen Krankheitskontrolle. In der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie von Amivantamab MARIPOSA-2 beträgt das mediane Gesamtüberleben im Chemotherapie-Kontrollarm nur 15,3 Monate (39). Aufgrund dieser geringen Lebenserwartung wird zur Bestimmung der Zielpopulation ein inzidenzbasierter Ansatz gewählt und im Folgenden umrissen (siehe Tabelle 3-12). Das schrittweise Vorgehen orientiert sich an vorherigen Beschlüssen des G-BA.

Tabelle 3-12: Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Quelle	Inzidenz/Anteile	Patientenzahl
1	RKI; ZfKD-Datenbankabfrage (Deutschland) (63, 64)	Projektion der jährlichen Inzidenz des Lungenkrebses (ICD-10 C33-34) mit 60.081 Patienten in 2024 (Tabelle 3-20)	60.081
2	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Trastuzumab vom 16.05.2024 (66)	Anteil der Lungenkrebspatienten mit <b>NSCLC</b> bei ungefähr 73,6% bis 83,6%	44.220-50.228
3	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Trastuzumab vom 16.05.2024 (66)	Davon 71,1% bis 72,7% der Patienten im <b>Stadium IIB / IV</b>	31.429-36.504
4	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Trastuzumab vom 16.05.2024 (66)	<b>Erstlinientherapie</b> bei 76,9% bis 96,1% der Patienten	24.169-35.080
5	Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Dacomitinib vom 17.10.2019 (67)	Anteil von <b>aktivierenden EGFR-Mutationen</b> bei ungefähr 4,9% bis 10,3%	1.184-3.613
6	CRISP-Register (Deutschland) (31), Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Dacomitinib vom 17.10.2019 (67)	Anteil von Patienten mit <b>L858R/del19</b> bei ungefähr 73,3% bis 89%	869-3.223
7	CRISP-Register (Deutschland) (31) Gahr et al. (2013) (68) Faehling et al. (2017) (69)	Anteil der Patienten mit <b>Afatinib oder Osimertinib</b> als Erstlinientherapie bei ungefähr 10,5% (Afatinib) bzw. 89,5% (Osimertinib) Einsatz von Afatinib ausschließlich bei del19 (41,7%-61,9%), Versorgungsanteil Afatinib gemäß CRISP 10,5%. Einsatz von Osimertinib bei allen anderen Patienten.	Afatinib: 52-236
			Osimertinib: 766-3.146
8a	Park et al. 2019 (LUX-Lung 3, 6, und 7) (70)	Anteil der Patienten, die eine <b>2. Linie</b> erhalten bei ungefähr 71,2% (Afatinib)	Afatinib: 37-168
	MARIPOSA (2024) (71) Ramalingam et al. 2020 (FLAURA Studie) (72) Valdiviezo et al. (FLAURA2 Studie Osimertinib + Chemo) (73)	Anteil der Patienten, die eine <b>2. Linie</b> erhalten bei ungefähr 64,9% bis 77,2% (Osimertinib)	Osimertinib: 497-2.428
8b	CRISP Register (Deutschland) (31)	Anteil der Patienten mit <b>EGFR-T790M Mutation</b> bei ungefähr 34,4% (Population a)	13-58

Schritt	Quelle	Inzidenz/Anteile	Patientenzahl
8c	CRISP-Register (Deutschland) (31)	Anteil der Patienten mit oder ohne vorheriger 3rd Gen TKI-Vorbehandlung, die keine T790M Mutation haben; <b>ECOG 0-1</b> bei ungefähr 77,2% (Population b1)	402-1.960
		Anteil der Patienten mit oder ohne vorheriger 3rd Gen TKI-Vorbehandlung, die keine T790M Mutation haben; <b>ECOG <math>\geq 2</math></b> bei ungefähr 22,8% (Population b2)	119-579
<p>Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-) Small cell lung carcinoma Patients, EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-20-Ins: aktivierende Exon-20-Insertionsmutationen, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), RKI: Robert Koch-Institut, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p> <p>Quellen: Johnson &amp; Johnson (65)</p>			

### **Schritt 1: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-34)**

Das ZfKD des RKI sammelt die Daten aus den deutschen Krebsregistern und stellt Hochrechnungen für epidemiologische Kennzahlen zur Verfügung. In Deutschland stellt es die umfangreichste Quelle für Krebsinzidenzen dar. Bislang liegen allerdings nur Zahlen bis 2022 vor, sodass die Entwicklung der Inzidenz berücksichtigt werden muss. Wie in Tabelle 3-12 beschrieben, lässt sich für 2024 eine Inzidenz von **60.081** Lungenkarzinompatienten (ICD 10 C33-34) prognostizieren. Bei der Herleitung der Inzidenz ist zu berücksichtigen, dass tracheale Neoplasien (ICD-10 C33) nur 0,1% aller Lungenkarzinome ausmachen (63, 64).

### **Schritt 2: Anteil an NSCLC-Patienten**

Tabelle 3-13: Anteil an NSCLC-Patienten

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil an NSCLC-Patienten
IQWiG zur Prüfung des Scientific Use Files des ZfKD (74)	Datensatz des ZfKD gesammelt aus den deutschen Krebsregistern (2009-2014)	303.976 (ICD-10 C33-34)	<b>73,6-83,6%</b>
<p>Abkürzungen: IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p> <p>Quellen: Johnson &amp; Johnson (65)</p>			

Im Jahr 2019 hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD geprüft und dabei unter anderem das Lungenkarzinom analog zum Dossier zu Nivolumab (75) von 2016 analysiert (74). Hierfür wurde auf den Datensatz des ZfKD mit Daten von 2009 bis 2014 zurückgegriffen. Dieser Datensatz schließt die Landeskrebsregister in Deutschland ein und stellt damit die bestverfügbare Evidenz dar. Insgesamt 303.976 Patienten konnten zur Bestimmung der Histologie herangezogen werden. Es ergab sich ein Anteil von **73,6-83,6%** an **inzidenten Patienten mit NSCLC**.

In vorangegangenen Verfahren hat sich der G-BA stets auf vorangegangene Beschlüsse bzw. abgeschlossene Verfahren im NSCLC bezogen, um eine einheitliche Betrachtung der Patientenzahlen gewährleisten zu können. In den vergangenen Beschlüssen wird jeweils von einer Spanne von 73,6-83,6% an Patienten mit NSCLC ausgegangen (12, 66, 76-78). Gemäß dem Vorgehen des G-BAs wird diese Spanne auch zur weiteren Berechnung herangezogen. Daraus folgt eine Spanne von **44.220-50.228 NSCLC-Patienten**.

### **Schritt 3: Stadium IIIB/C, IV**

Tabelle 3-14: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten im Stadium IIIB/C oder IV

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil an NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/C, IV
IQWiG zur Prüfung des Scientific Use Files des ZfKD (74)	Datensatz des ZfKD gesammelt aus den deutschen Krebsregistern (2009-2014)	303.976 (ICD-10 C33-34)	59,9% <sup>a</sup> -61,1% <sup>a2</sup>
Boch et al. 2013 (79)	Beobachtungsstudie zu neudiagnostizierten NSCLC in Zentraleuropa (2009-2010)	732	52,7% <sup>b</sup>
Carrato et al. 2014 EPICILIN-Studie (80)	Beobachtungsstudie zu NSCLC in Europa (2009-2010)	3.508 (513 in Deutschland)	63,7% <sup>c</sup> (für Deutschland)
Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Trastuzumab vom 16.05.2024 (66)	-	-	<b>71,1%-72,7%</b>
<p>a: Ausgehend von 109.146 Patienten mit vorhandener Stadieneinteilung.  a2: Ausgehend von 118.731 Patienten mit vorhandener Stadieneinteilung.  b: Ausgehend von 719 Patienten mit vorhandener Stadieneinteilung.  c: Ausgehend von 496 Patienten mit vorhandener Stadieneinteilung.  Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten  Quellen: Johnson &amp; Johnson (65)</p>			

Gemäß der Zulassung ist Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom indiziert. Nach aktueller TNM-Klassifikation gemäß UICC 8, gültig seit 01.01.2017, wird eine Differenzierung des Stadiums IIIB in die Stadien IIIB und IIIC vorgenommen, um die mit dem Stadium IIIC einhergehende schlechtere Prognose abzubilden (1, 7, 19).

Auch bei der Beschreibung des fortgeschrittenen Stadiums des NSCLC liefert das IQWiG bei der Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files Ergebnisse zum Anteil an Patienten im Stadium IIIB/C oder IV mit einem Anteil von 59,9% (IIIB: ca. 9,6%, IV: ca. 50,4%, n=109.146) bis 61,1% (IIIB: ca. 9,3%, IV: ca. 51,8%, n=118.731) an inzidenten Patienten im Stadium IIIB (IIIB/C) oder IV an der Gesamtheit der Patienten mit einer Einteilung in ein Stadium (74).

Des Weiteren publizierten Boch et al. 2013 eine zentraleuropäische Kohortenstudie, welche Neuerkrankungen des NSCLC in der Routineversorgung untersuchte. 11,4% (n=82) der Patienten wurden im Stadium IIIB (IIIB/C) diagnostiziert und 40,3% (n=297) im Stadium IV. Zusammen ergibt das einen Anteil von 52,7% (n=379) an NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium von insgesamt 719 Patienten mit vorliegender Stadieneinteilung (79).

In der EPICLIN-Lung Studie, einer nicht-interventionellen Studie, welche 3.508 NSCLC-Patienten aus acht europäischen Ländern einschließt, werden für Deutschland 513 dokumentierte NSCLC-Fälle betrachtet, von denen für 96,7% der Patienten (n=497) eine Stadieneinteilung vorlag. Nach Carrato et al. 2014 zeigt sich ein Anteil von 21,0% (20,3%/96,7%) für Stadium IIIB (IIIB/IIIC) und ein Anteil von 42,7% (41,3%/96,7%) für Stadium IV. Insgesamt folgt daraus ein Anteil von 63,7% an NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (80).

Der G-BA leitet den Anteil an Patienten im Stadium IIIB (IIIB/C) oder IV im Verfahren zu Trastuzumab (66) über die Angaben in bisherigen Verfahren und der Auswertung des Tumorregisters München zum Anteil progredienter Patienten aus den Stadien I-IIIB her. Der Anteil der Patienten im **Stadium IIIB oder IV** wird auf **71,1%-72,7%** beziffert. Diese Anteile werden zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen. Damit liegt eine Spanne von **31.429-36.504 Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium** vor.

#### ***Schritt 4: Patienten mit Erstlinientherapie***

In den Tragenden Gründen von Selpercatinib (81) und Trastuzumab (66) geht der G-BA davon aus, dass **76,9-96,1%** der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eine Erstlinientherapie erhalten. Diese Werte leiten sich aus den Daten der oben beschriebenen EPICILIN-Lung-Studie sowie der Analyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) von 2014 mit Daten von 2009 bis 2014 ab. Bei der EPICILIN-Lung-Studie erhielten von den 212 Patienten im Stadium IV 163 Patienten eine Erstlinientherapie, woraus sich ein Anteil von 76,9% ergibt (80). Die Analyse des TLK zeigt, dass 78,5% der NSCLC-Patienten eine Erstlinienbehandlung erhielten (82).

Eine Analyse versorgungsnaher Daten im deutschen Versorgungskontext kommt zu dem Schluss, dass 96,1% der Patienten eine Erstlinientherapie erhalten (83). Demzufolge erhalten **24.169-35.080** der **Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eine Erstlinientherapie.**

### **Schritt 5: Aktivierende EGFR-Mutationen**

Bereits in den Verfahren zu Dacomitinib (67) und Osimertinib (12) sieht der G-BA den Anteil an Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen bei **4,9-10,3%**. Zwei Publikationen erlauben die Herleitung des Anteils an aktivierenden EGFR-Mutationen für Deutschland.

Tabelle 3-15: Anteil Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen an der Gesamtpopulation von NSCLC-Patienten

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil mit aktivierenden EGFR- Mutationen
Boch et al. 2013 (79)	Beobachtungsstudie zu neudiagnostizierten NSCLC in Zentraleuropa (2009-2010)	753	4,9% <sup>a</sup>
Schuette et al. 2015 REASON-Studie (14)	Beobachtungsstudie zu neudiagnostizierten NSCLC Stadium III/IV in Deutschland (2009-2012)	4.200	10,3% <sup>b</sup>
Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Dacomitinib vom 17.10.2019 (67)	-	-	<b>4,9-10,3%</b>
a: Ausgehend von 552 auswertbaren Patienten. b: Ausgehend von 4.196 Patienten, die den ein- und Ausschlusskriterien entsprechen. Abkürzungen: EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Quellen: Johnson & Johnson (65)			

In der Registeranalyse von Boch et al. werden die Daten von 552 auswertbaren NSCLC-Patienten aus den Jahren 2009-2010 betrachtet. Insgesamt wiesen 27 Patienten (4,9%) eine aktivierende EGFR-Mutation auf (79).

In der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie von Schuette et al. (REASON-Studie) wurden epidemiologische Daten samt des EGFR-Mutationsstatus von insgesamt 4.200 Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen NSCLC im Stadium IIIB/IV in Deutschland erhoben. Die Auswertung der Daten zeigte auf, dass bei 431 Patienten (10,3%) eine EGFR-Mutation vorlag. (14)

Zieht man die oben genannte Spanne heran, weisen im vorliegenden Anwendungsfall 1.184-3.613 der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/C oder IV, die eine Erstlinientherapie erhalten, eine aktivierende EGFR-Mutation auf.

### **Schritt 6: EGFR-Exon-19-Deletionen (Exon-19-Del) und EGFR-Exon-21-L858R-Substitutionsmutation (Exon-21-L858R-Sub)**

Für die Berechnung des Anteils der Patienten mit Deletion im EGFR-Exon-19 (Del-19) oder Substitutionsmutation im EGFR-Exon-21 (L858R) können für Deutschland die folgenden Quellen herangezogen werden:

Tabelle 3-16: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten mit EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub in Deutschland

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil mit EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R
CRISP (31)	Prospektives klinisches Register zu NSCLC Stadium II-IV in Deutschland (2015 -2022)	805 (mit EGFR-Mutation)	73,4%
Tragende Gründe zum G-BA Beschluss zu Dacomitinib vom 17.10.2019 (67)			86-89,2%

Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-) Small cell lung carcinoma Patients, EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Del: Exon-19-Deletionen, Exon-21-L858R-Sub: Exon-21-L858R-Substitutionsmutation, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Quellen: Johnson & Johnson (65)

Das offene, nicht interventionelle, prospektive, multizentrische Register CRISP wurde initiiert von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und wird durchgeführt von iOMEDICO unter Einbeziehung von Patienten mit NSCLC im Stadium II-IV mit Schwerpunkt auf Biomarker-Tests (84). Ziel ist die Untersuchung neuer Behandlungsansätze für das NSCLC in der „Real-World“-Versorgung, indem im Register alle relevanten Daten inklusive molekularer Testung und verschiedene Outcome-Parameter erfasst werden (84). Im Bericht von 2023 wird auf die Inzidenz der EGFR-Exon-19-Del und EGFR-Exon-21-L858R-Sub Mutationen eingegangen. Von 805 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutation (nachgewiesen in erster oder zweiter Behandlungslinie) weisen 591 Patienten eine Deletion im Exon 19 (n=336, 41,7%) oder die Punktmutation L858R im Exon 21 (n=255, 31,7%) auf. Das entspricht einem Anteil von **73,4%** (31).

In den Tragenden Gründen von Dacomitinib (67) geht der G-BA davon aus, dass ca. **86-89%** der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC die aktivierenden EGFR-Mutationen Exon-21-L858R oder Exon-19-Del aufweisen. **86-89%** der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC die aktivierenden EGFR-Mutationen Exon-21-L858R-Sub oder Exon-19-Del aufweisen. Diese Werte lassen sich anhand der Summe der Anteile aus EGFR-Exon-21-L858R-Sub (23,7% bis 27,3%) und EGFR-Exon-19-Del (61,3% bis 61,9%) aus den Daten der Publikation von Gahr et al. 2013 und der Publikation von Faehling et al. 2017 ableiten (68, 69).

In der Studie von Gahr et al. weisen 73 von 118 Patienten eine Deletion in Exon 19 auf, woraus sich ein Anteil von 61,9% ergibt und 27 von 118 Patienten eine L858R-Substitutionsmutation in Exon 21, was einen Anteil von 22,9% bedeutet (68). Aus der Analyse der Studie von Faehling et al. 2017 resultiert ein Anteil mit EGFR-Exon-21-L858R-Sub von 27,3% (12 von 44 Patienten) und ein Anteil mit EGFR-Exon-19-Del von 61,4% (27 von 44 Patienten) (69). Zieht man jeweils die Obergrenzen der Anteile aus EGFR-Exon-21-L858R-Sub (27,3%) und EGFR-Exon-19-Del (61,9%) heran, erhält man einen Anteil von **89,2%** an erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC die aktivierende EGFR-Mutationen Exon-21-L858R oder Exon-19-Del aufweisen.

Aus der zusätzlichen Berücksichtigung der aktuellen CRISP-Auswertung für den deutschen Versorgungskontext sowie den Angaben in vorherigen Verfahren resultiert eine Spanne von **73,4-89,2%**.

Es ergeben sich unter Berücksichtigung der Spanne im vorliegenden Anwendungsfall 868-3.223 **Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer Deletion im EGFR-Exon 19 oder Substitutionsmutation im EGFR-Exon 21 (L858R).**

#### ***Schritt 7: Art der Erstlinientherapie: Afatinib oder Osimertinib***

Um die aktuelle Versorgungsrealität abzubilden wird der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse basierend auf den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie und den Erläuterungen des G-BA aus der Beratungsanforderung 2023-B-264 berücksichtigt (1, 85). Der evidenzbasierten Empfehlung 8.108 mit Empfehlungsgrad B ist zu entnehmen, dass für Patienten mit Deletion im EGFR-Exon-19 im Rahmen der Erstlinientherapie des NSCLC Stadium IV aufgrund der Überlebensdaten bevorzugt Osimertinib angeboten werden soll (1). Unter Berücksichtigung der Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der daraus resultierenden Definition der zVT durch den G-BA, kann auch Afatinib eine Option für diese Patientengruppe darstellen (1, 85). Trotz der Bedenken seitens Johnson & Johnson hinsichtlich der Eignung und der adäquaten Definition von Afatinib als Teil der zVT in diesem Anwendungsgebiet wurde es basierend auf den Beratungsergebnissen in diese Betrachtung einbezogen. Für Patienten mit L858R-Mutationen liegt in der S3-Leitlinie mit 8.109 eine konsensbasierte Empfehlung für eine effektivitäts- und toxizitätsabhängige Auswahl eines Erstlinien-TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) vor (1). Unter Hinzunahme der Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, der zugrundeliegenden Evidenz sowie den Resultaten der Nutzenbewertungen wird in der Beratungsanforderung 2023-B-264 für Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie des NSCLC Stadium IV mit EGFR-Exon-21-L858R-Mutationen ausschließlich die Therapie mit Osimertinib als sachgerecht empfunden (85). Für die Berechnung des Anteils der Patienten mit EGFR-Exon 19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub Mutation, der im Rahmen der Erstlinientherapie Afatinib oder Osimertinib erhält, konnte die folgende Quelle für den deutschen Versorgungskontext identifiziert werden:

Tabelle 3-17: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten, die Afatinib oder Osimertinib als Erstlinientherapie erhalten

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Patientenzahl	Anteil an Patienten mit einer EGFR- Mutation und Afatinib oder Osimertinib als Erstlinientherapie
CRISP (31)	Prospektives klinisches Register zu NSCLC Stadium II-IV in Deutschland (2020-2023)	Patienten mit EGFR- Mutation, die zwischen 2020 und 2023 eine Behandlung mit Osimertinib oder Afatinib erhalten haben: 294	<b>Afatinib 10,5%</b>
			<b>Osimertinib 89,5%</b>
Abkürzungen: CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-) Small cell lung carcinoma Patients, EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) Quellen: Johnson & Johnson (65)			

Im Bericht des offenen, nicht interventionellen, prospektiven, multizentrischen Registers CRISP aus dem Jahr 2023 werden Angaben zu den häufigsten angewendeten Behandlungsregimen in der Erstlinie nach Art der Mutation berichtet. Bei Patienten mit EGFR-Mutation, die gemäß CRISP potenziell mit EGFR-TKIs behandelt werden können, wurden in den Jahren 2020-2023 am häufigsten eine Osimertinib- oder Afatinib-basierte Monotherapie initiiert. Der Anteil der mit Afatinib behandelten Patienten beläuft sich dabei auf 10,5% (Mittel der Jahre 2020-2023 basierend auf Afatinib- und Osimertinib-Anteilen) und der Anteil mit Osimertinib behandelten Patienten auf 89,5% (31).

**Schritt 8a: Anteil der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten**

Zur Quantifizierung des Anteils an Patienten, die nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI in eine Zweitlinientherapie übergehen, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6).

Dabei wurden Studien eingeschlossen, für die folgende Kriterien erfüllt waren:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR Del19 oder L858R
- Erhalt von einem TKI der ersten Generation (Afatinib) oder dritten Generation (Osimertinib) als Erstlinientherapie
- Angaben dazu, wie viele Patienten nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKIs eine Zweitlinientherapie initiieren
- Ausreichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext
- Vorliegen einer Vollpublikation

Es konnten 16 Studien im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden. 12 Studien wurden ausgeschlossen, weil mindestens eines der genannten Einschlusskriterien nicht erfüllt wurde. In der Suche identifizierte Studien, die den Suchkriterien entsprechen, sind die vier Studien Park et al., FLAURA, FLAURA-2 und MARIPOSA (70, 72, 73, 86).

## a) TKI der ersten Generation (Afatinib)

Tabelle 3-18: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten mit Afatinib, die eine Zweitlinientherapie erhalten

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Anteil an Patienten die in eine Zweitlinientherapie übergehen
Park et al. 2019 (LUX-Lung 3, 6, und 7) (70)	Retrospektive Analyse von EGFR-Mutations-positiven (del19/L858R) Patienten, die in LUX-Lung 3, 6 und 7 als Erstlinie Afatinib erhielten	71,2%
Abkürzungen: EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) Quellen: Johnson & Johnson (65)		

Im Rahmen ihrer Untersuchung haben Park et al. (2019) eine retrospektive Analyse von Patienten mit EGFR-mutiertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC durchgeführt, die in den randomisierten LUX-Lung 3, 6 und 7 Studien mit Afatinib als Erstlinientherapie behandelt wurden. Ziel dieser Untersuchung war es, den Einsatz und die klinischen Ergebnisse der Folgetherapien bei diesen Patienten zu bewerten, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf denjenigen Patienten lag, die im weiteren Verlauf Osimertinib erhielten. Um den Anteil der Patienten zu bestimmen, der nach einer Erstlinientherapie mit Afatinib eine Zweitlinientherapie erhält, wurden Daten zu Folgetherapien prospektiv im Rahmen der Studiennachbeobachtung erhoben.

Von insgesamt 553 Patienten mit EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub Mutation, die Afatinib abgesetzt hatten und in der gepoolten Analyse der LUX-Lung 3, 6 und 7 Studien untersucht wurden, wurde bei 394 Patienten (71%) eine Zweitlinientherapie eingeleitet (70). Es ist aus den publizierten Daten nicht ersichtlich, wie groß der Anteil der Patienten ist, der zum berichteten Zeitpunkt im vorliegenden Datenschnitt noch eine Erstlinientherapie erhält und bei denen theoretisch eine Zweitlinientherapie initiiert werden kann. Die herangezogene Übergangswahrscheinlichkeit von 71,2% kann daher potenziell eine Unterschätzung darstellen.

Insgesamt liegt der anhand der in der orientierenden Literaturrecherche identifizierten Studie ermittelte Anteil an Patienten, die im vorliegenden Anwendungsfall nach der Therapie mit Afatinib als Erstlinientherapie in eine Zweitlinientherapie übergeht, bei **71,2%**.

b) TKI der dritten Generation (Osimertinib)

Es wurde für Patienten, die in der Erstlinie Osimertinib erhalten, keine Studie identifiziert, die über einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum verfügt, um die genaue Anzahl von Patienten zu bestimmen, die von Erstlinientherapie auf eine Zweilinietherapie umgestellt wurden. Zum Zeitpunkt der Publikation erhielten in drei identifizierten Studien einige Patienten weiterhin eine Erstlinientherapie mit dem TKI der dritten Generation, Osimertinib, und es kann nicht sicher beurteilt werden, wie viele dieser Patienten eine Zweitlinientherapie initiieren werden. Der Anteil der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten wird deshalb näherungsweise mit einer Spanne dargestellt.

Für die Untergrenze wird angenommen, dass ein Teil der Patienten, der im berichteten Datenschnitt noch eine Erstlinientherapie erhält, verstirbt, bevor er eine Zweitlinientherapie erhält. Als Untergrenze werden daher alle Patienten gezählt, die in den Studien bereits eine Zweitlinientherapie erhalten sowie der Teil der Patienten, der unter Berücksichtigung der Mortalität in der ersten Behandlungslinie wahrscheinlich noch eine Zweitlinientherapie erhalten wird.

Zur Bestimmung der Obergrenze werden zusätzlich zu den Patienten, die in den Studien bereits eine Zweitlinientherapie erhalten alle Patienten gezählt, die noch eine Erstlinientherapie erhalten. Damit wird angenommen, dass alle sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts in der Erstlinie befindlichen Patienten auf eine Zweitlinientherapie umgestellt werden. Dies ist der maximal mögliche Wert und stellt wahrscheinlich eine Überschätzung dar.

Tabelle 3-19: Übersicht an Quellen zum Anteil an Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten

Quelle	Studiendesign (Beobachtungszeitraum)	Anteil an Patienten die in eine Zweitlinientherapie übergehen
Ramalingam et al. 2020 (FLAURA Studie) (72)	RCT zu Osimertinib als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR (2014–2017)	<b>64,9-69,5%</b>
MARIPOSA (2023) (71)	RCT zur Kombinationstherapie aus Amivantamab und Lazertinib als Erstlinientherapie bei Patienten mit EGFR-mutiertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (2020–2023)	<b>75,5-77,2%</b>
Valdiviezo et al. (FLAURA2 Studie Osimertinib + Chemo) (73)	RCT zur Kombinationstherapie aus Osimertinib und Chemotherapie als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR (2020–2023)	<b>66,9-76,6%</b>
Abkürzungen: EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) Quellen: Johnson & Johnson (65)		

In der Studie FLAURA wurden 556 Patienten im Rahmen der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden Mutationen des EGFR NSCLC in die Arme Osimertinib oder EGFR-TKI-Komparator (Gefitinib oder Erlotinib) randomisiert. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens hatten 133 von 279 Patienten im Osimertinib-Arm eine Zweitlinienbehandlung begonnen. 61 Patienten erhielten weiterhin eine Erstlinientherapie. In der Studie FLAURA verstarben 22% der Patienten während der Behandlung mit Osimertinib, Gefitinib oder Erlotinib in der ersten Therapielinie. Für die Untergrenze wird davon ausgegangen, dass ein Anteil von 22% der in der Erstlinientherapie verbliebenen Patienten unter der Therapie mit Osimertinib keine Folgetherapie erhalten wird. Somit ergibt sich eine Anzahl von 48 zusätzlichen Patienten (78% von 61), die auf eine Zweitlinie umgestellt werden würden. Für die Obergrenze wird angenommen, dass alle 61 Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten. Insgesamt ergibt sich eine Spanne von 181-194 von insgesamt 279 Patienten (64,9-69,5%), bei welchen eine zweite Behandlungslinie initiiert wird (72).

Bei der Studie MARIPOSA handelt es sich um eine randomisierte Phase-III-Studie zur Kombinationstherapie von Amivantamab und Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit EGFR-mutiertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (87). Von 429 Patienten, die in den Osimertinib-Arm randomisiert wurden, wurde zum EMA-Datenschnitt bei 186 Patienten eine zweite Behandlungslinie initiiert. 145 Patienten verbleiben in der ersten Behandlungslinie. In der Studie MARIPOSA verstarben 18,4% der Patienten während der Behandlung mit Osimertinib in der ersten Therapielinie. Für die Untergrenze wird davon ausgegangen, dass 18,4% der in der Erstlinientherapie verbleibenden Patienten unter der Therapie mit Osimertinib keine Folgetherapie erhalten werden. Somit ergibt sich eine Anzahl von 118 zusätzlichen Patienten (81,6% von 145), die auf eine Zweitlinie umgestellt werden würden. Für die Obergrenze wird angenommen, dass alle 145 Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten. Insgesamt ergibt sich eine Spanne von 304-331 von insgesamt 429 Patienten (70,9%-77,2%), bei welchen eine zweite Behandlungslinie initiiert wird (71).

In der Studie FLAURA2 wird die Wirkung des kombinierten Einsatzes von Osimertinib und Platin/Pemetrexed-basierter Chemotherapie bei Patienten mit EGFR-mutiertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC untersucht (73). Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse waren 91 von den 278 in den Osimertinib-Arm randomisierten Patienten auf eine Zweitlinientherapie umgestellt worden. Zudem befanden sich 123 Patienten in der Erstlinie. Die Anzahl der in der ersten Behandlungslinie versterbenden Patienten ist aus den publizierten Daten nicht ersichtlich. Es wird daher der Anteil aus der Studie FLAURA verwendet (72). Für die Untergrenze wird demzufolge davon ausgegangen, dass 22% der in der Erstlinientherapie verbleibenden Patienten unter der Therapie mit Osimertinib versterben und keine Folgetherapie erhalten werden. Somit ergibt sich eine Anzahl von 96 zusätzlichen Patienten (78% von 123), die auf eine Zweitlinie umgestellt werden würden. Für die Obergrenze wird angenommen, dass alle 123 Patienten eine Zweitlinientherapie erhalten. Insgesamt ergibt sich eine Spanne von 186-213 von insgesamt 278 Patienten (66,9%-76,6%), bei welchen eine zweite Behandlungslinie initiiert wird (73).

Insgesamt liegt der anhand der in der orientierenden Literaturrecherche identifizierten Studien ermittelte Anteil an Patienten, die im vorliegenden Anwendungsfall nach der Therapie mit einem TKI der 3. Generation als Erstlinientherapie in eine Zweitlinientherapie übergehen, bei **64,9-77,2%**.

#### ***Schritt 8b: Differenzierung der Populationen nach EGFR-T790M-Mutationsstatus***

Zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zweitlinientherapie, bei denen eine T790M Mutation vorliegt, wird eine Auswertung des CRISP-Registers herangezogen.

Von 93 Patienten mit einer EGFR-Exon-19-Del oder L858R-Mutation weisen 32 Studienteilnehmer in der zweiten Behandlungslinie eine (im Laufe der ersten Behandlungslinie erworbene) EGFR-T790M Mutation auf. Hieraus ergibt sich ein Verhältnis von 65,6% Patienten ohne T790M Mutation zu 34,4% Patienten, die eine T790M Mutation aufweisen (31).

Aufgrund der Verfügbarkeit deutscher Daten werden die Daten des CRISP-Registers herangezogen. Es ergibt sich somit ein Anteil von **65,6%** an Patienten ohne Vorliegen einer T790M Mutation und ein Anteil von **34,4%** an Patienten mit Vorliegen einer T790M-Mutation.

### ***Schritt 8c: Differenzierung der Teilpopulation B nach dem ECOG-Status***

Für die Bestimmung des Anteils der Patienten, die einen ECOG-Status von 0-1 (Teilanwendungsgebiet B1) oder einen ECOG-Status von  $\geq 2$  (Teilanwendungsgebiet B2) haben, wird eine Auswertung des CRISP-Registers herangezogen.

Von 333 Patienten mit einer EGFR-Mutation in der zweiten Behandlungslinie hatten 61 Patienten einen ECOG-Status von 0, 135 Patienten einen Status von 1 und 58 Patienten einen Status von 2 oder höher. Bei 79 Patienten ist der ECOG-Status nicht bekannt. Unter Ausschluss der Patienten mit unbekanntem Wert liegt damit ein Verhältnis von 77,2% Patienten mit einem ECOG-Status von 0-1 zu 22,8% mit einem ECOG-Status von 2 oder höher vor. Dieses Verhältnis ist den von CRISP berichteten Werten aus 2022 ähnlich, welche nach Mutationsart (del19 und L858R) unterteilt sind. Hier liegt ein Verhältnis von 76,4% Patienten mit einem ECOG-Status von 0-1 zu 23,6% mit einem ECOG-Status von 2 oder höher vor (31). Die Anteile sind auf Grund der Patienten mit fehlenden Werten mit Unsicherheit behaftet.

Es konnte keine alternative Quelle zur Bestimmung des ECOG-Status im vorliegenden Anwendungsgebiet für den deutschen Versorgungskontext identifiziert werden. In einer taiwanesischen Studie mit Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation lag in der zweiten Behandlungslinie bei 81% der Patienten ein ECOG-Status von 0-1 und bei 19% der Patienten ein ECOG-Status von 2-4 vor (88). Es ist unklar, inwiefern diese Publikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden kann.

Aufgrund der Verfügbarkeit deutscher Daten werden die aktuellen Daten des CRISP-Registers herangezogen. Es ergibt sich somit ein Anteil von **77,2%** an Patienten mit einem **ECOG-Status von 0-1** und ein Anteil von **22,8%** an Patienten mit einem **ECOG-Status von 2 oder höher**.

### ***Zusammenfassung Schritt 8a, b und c: Bestimmung der Zielpopulation für 2024***

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) ergeben sich basierend auf den Schritten 8a, b und c die folgenden Patientenzahlen:

Für die Patientenpopulation nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen ergeben sich **13-58 Patienten**. Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einer del19 Mutation (Schritt 6) resultiert die Spanne der Anzahl an Patienten aus dem Versorgungsanteil von 10,5% (Schritt 7), einem Anteil von 71,2% (Schritt 8a) an Patienten, die nach einer Therapie mit Afatinib noch eine Zweitlinientherapie erhalten und einem Anteil von 34,4% (Schritt 8b) an Patienten in der zweiten Therapielinie, bei denen eine EGFR-T790-Mutation vorliegt.

Für die Patientenpopulation nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und die **keine** T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation mit einem ECOG-Status von 0-1 ergibt sich eine Spanne von **402-1.960 Patienten**. Die Anzahl der Patienten resultiert aus dem Versorgungsanteil von 89,5% (Schritt 7) an der Grundgesamtheit der del19 und allen L858R Patienten unter Heranziehen des del19- und L858R-Anteils (Schritt 6), einem Anteil von 64,9-77,2% an Patienten, die nach einer Therapie mit Osimertinib noch eine Zweitlinientherapie erhalten (Schritt 8a), einem Anteil von 65,6% an Patienten in der zweiten Therapielinie, bei denen keine EGFR-T790-Mutation vorliegt (Schritt 8b) sowie dem Anteil von 77,2% mit einem ECOG-Status von 0-1 im vorliegenden Anwendungsgebiet (Schritt 8c).

Für die Patientenpopulation nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und die **keine** T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation mit einem ECOG-Status von 2 und höher ergibt sich eine Spanne von **119-579 Patienten**. Die Anzahl der Patienten resultiert aus dem Versorgungsanteil von 89,5% (Schritt 7) an der Grundgesamtheit der del19 und allen L858R Patienten unter Heranziehen des del19- und L858R-Anteils (Schritt 6), einem Anteil von 64,9-77,2% an Patienten, die nach einer Therapie mit Osimertinib noch eine Zweitlinientherapie erhalten (Schritt 8a), einem Anteil von 65,6% an Patienten in der zweiten Therapielinie, bei denen keine EGFR-T790-Mutation vorliegt (Schritt 8b) sowie dem Anteil von 22,8% mit einem ECOG-Status von 2 oder höher im vorliegenden Anwendungsgebiet (Schritt 8c).

### ***Schritt 9: Bestimmung der GKV-Zielpopulation für 2024***

Zum Stichtag 30.06.2024 lebten 84.708.010 Einwohner in Deutschland (89). Basierend auf der Anzahl der 74.469.317 Personen, die stand Oktober 2024 gesetzlich versichert waren (90), ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation von 87,91% (Tabelle 3-11). Basierend auf einer Zielpopulation von ca. **534-2.597 Patienten** resultiert damit eine GKV-Zielpopulation in Höhe von ca. **469-2.282 Patienten**. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation, nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation und die **eine** T790M Mutation aufweist, beträgt ca. **11-51**. Von der gesamten GKV-Zielpopulation haben ca. **354-1.723 Patienten ohne** T790M Mutation einen ECOG-Status 0-1 und **104-509 Patienten** einen ECOG-Status von 2 oder höher (siehe Tabelle 3-22).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu soweit möglich eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Prognose der Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C34)**

Zur Prognose der Inzidenz des Bronchialkarzinoms für die nächsten fünf Jahre liegen für Deutschland keine aktuellen Quellen wie Krebsregister oder entsprechende Primärliteratur vor. Daher stellen die Daten des ZfKD, die für die Inzidenz bis ins Jahr 2022 reichen, die bestverfügbare Evidenz dar.

Für die Projektion der Daten wird die mittlere Wachstumsrate als geometrisches Mittel der Wachstumsraten der letzten fünf bekannten Jahre (2017 bis 2021 für die Inzidenz) berechnet. Anhand dieser Wachstumsrate werden die epidemiologischen Kennzahlen bis zum Jahr 2030 abgeleitet (Tabelle 3-20).

Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz für die nächsten fünf Jahre insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Eine Unter- oder Überschätzung kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der großen Schwankungen in den Trends zu Inzidenz- und Prävalenzzahlen in den Jahren 2020 bis 2022 ist es unsicher, ob sich der erfasste Rückgang der Inzidenz auch in den Jahren ab 2023 fortsetzt. Gemäß ZfKD sind vor allem die veröffentlichten Zahlen für das letzte Inzidenzjahr (2022) noch als vorläufig anzusehen und es sei mit einem nachträglichen Anstieg zu rechnen (63, 64). Unter Ausschluss des Jahres 2022 und der Betrachtung der erfassten Fallzahlen von 2017 bis 2021 kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die ermittelte Steigerungsrate den Zuwachs der Patienten, trotz durch den aus Krankenhausstatistiken und von einzelnen Registern berichteten Rückgang von diagnostizierten Krebserkrankungen im 1. Jahr der COVID-19-Pandemie und darauffolgend, adäquat abbildet. Als Sensitivitätsanalyse wird zusätzlich die Steigerung basierend auf den Daten bis zum Jahr 2019 berechnet.

Tabelle 3-20: Fortgeschriebene Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C33-C34)

Altersgruppe in Jahren	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
<b>Steigerung <sup>a</sup></b>	<b>Inzidenz auf Basis des Jahres 2021 fortgeschrieben</b>								
0,36%	59.645	59.862	60.081	60.300	60.519	60.740	60.962	61.184	61.407
<b>Steigerung <sup>b</sup></b>	<b>Inzidenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben (Sensitivitätsanalyse)</b>								
0,63%	61.359	61.747	62.138	62.531	62.927	63.325	63.726	64.129	64.535
a: Durchschnittliche jährliche Steigerungsrate aus den Daten von 2015-2019 des ZfKD, gerundet auf zwei Nachkommastellen.									
Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2017-2021) = $\sqrt[4]{\frac{\text{Inzidenz 2021}}{\text{Inzidenz 2017}}} - 1$									
Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2015-2019) = $\sqrt[4]{\frac{\text{Inzidenz 2019}}{\text{Inzidenz 2015}}} - 1$									
Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten									
Quellen: ZfKD-Datenabfrage vom 06.11.2024 – Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland (63, 64); Gewählte Filter: Altersgruppen: 0-85+; Diagnose: Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34); Geschlecht: männlich, weiblich; Jahre: 2014-2019; eigene Berechnung: (65).									

Für die Inzidenz resultiert eine Steigerungsrate von 0,36% bzw. 0,61% (Sensitivitätsanalyse). Da die Prognose der Inzidenz auf dem geometrischen Mittel der Wachstumsraten der einbezogenen Jahre basiert und durch die COVID-19-Pandemie die erfassten Fallzahlen der Jahre 2020 bis 2022 beeinflusst werden, erfolgt eine Fortschreibung der Inzidenz auf Basis des Jahres 2019 und des Jahres 2021. Die auf Grundlage der Steigerungsrate von 0,36% ermittelte Inzidenz für 2024 liegt mit 60.081 Neuerkrankungen knapp unter der Anzahl an Neuerkrankungen von 62.138 bei Fortschreiben Inzidenz auf Basis des Jahres 2019 und einer Steigerungsrate von 0,63%. Für das Jahr 2030 beläuft sich die geschätzte Inzidenz je nach Berechnungsgrundlage auf 61.407 (Berichtsjahr 2021, Steigerungsrate 0,36%) bzw. 64.535 (Grundlage Berichtsjahr 2019, Steigerungsrate 0,63%) Neuerkrankungen.

Die Prognose der wesentlichen Änderungen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre wird durch einen dramatischen Rückgang an diagnostizierten Lungenkrebserkrankungen getrieben und ist daher mit Unsicherheit behaftet. Externe Faktoren wie pandemiebedingte Veränderungen in der Diagnostik (z. B. verminderte Nutzung von Früherkennungsuntersuchungen) sowie mögliche Verzerrungen in den Daten durch unterlassene Diagnosen und Verzögerungen bei Behandlungen könnten die Prognose für zukünftige Inzidenzen von Lungenkrebs negativ beeinflussen (2, 91).

***Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation***

Basierend auf den Fallzahlen der Jahre 2017 bis 2021 ergibt sich für die Inzidenz eine Steigerungsrate von 0,36% (Tabelle 3-20). Da die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basierend auf der Inzidenz hergeleitet wird, wird dieselbe Steigerungsrate angewendet. Die Prognose der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2029 ist Tabelle 3-21 zu entnehmen.

Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2024 und Prognose für die Jahre 2025-2029

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl Patienten GKV-Population</b>
2024	469-2.282
<b><i>Prognose basierend auf Steigerungsrate Inzidenz 0,36%</i></b>	
2025	471-2.290
2026	472-2.299
2027	474-2.307
2028	476-2.315
2029	478-2.324

**3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)			
Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	<b>Teilpopulation a)</b> nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die <b>eine</b> T790M Mutation aufweisen	Kein Beleg für einen Zusatznutzen	ca. 11-51 Patienten (ca. 31 Patienten im Mittel)
	<b>Teilpopulation b1)</b> nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die <b>keine</b> T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; <b>ECOG-PS 0-1</b>	Kein Beleg für einen Zusatznutzen	ca. 354-1.723 Patienten (ca. 1.038 Patienten im Mittel)
	<b>Teilpopulation b2)</b> nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die <b>keine</b> T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der dritten Generation; <b>ECOG-PS 2</b>	Kein Beleg für einen Zusatznutzen	ca. 104-509 Patienten (ca. 307 Patienten im Mittel)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Amivantamab wurde in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Die Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzen leitet sich aus den Abschnitten 4.3 und 4.4 des Moduls 4 ab.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz (Abschnitt 3.2.3) basiert auf den Daten von Online-Datenbankabfragen beim ZfKD. Für den Abschnitt 3.2.4 „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“ wurde eine orientierende Literaturrecherche für Schritt 7, die Bestimmung des Anteils der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, durchgeführt. Die Literaturrecherche wurde mit den Suchbegriffen „first line“, „second line“, „subsequent therapy“ und „treatment patterns“ verknüpft mit „non small cell lung cancer“ und den jeweiligen Synonymen, deutschen Übersetzungen und Abkürzungen mit Datenbank-adaptierten Suchstrategien in MEDLINE und Embase durchgeführt sowie durch eine vorwärts und rückwärts gerichtete Referenzsuche ergänzt. Als relevante Quelle wird außerdem die Erhebung des prospektiven CRISP-Registers (31), welches von Johnson & Johnson unterstützt wird, herangezogen. Um den Anteil von GKV-Patienten für das Jahr 2024 zu bestimmen, wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) - Kennzahlen und Faustformeln) zurückgegriffen (89, 90).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 3.0 – März 2024*. 2024.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe*. 2023.
3. Horn L, Eisenberg R, Gius D, Kimmelshue KN, Massion PP, Putnam JB, et al. *Cancer of the Lung: Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer*. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editors. *Abeloff's Clinical Oncology (Fifth Edition)*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2014. p. 1143-92.e13.
4. Weinstein IB, Joe A. *Oncogene Addiction*. *Cancer Research*. 2008;68(9):3077-80.
5. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
6. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM). *Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC). Treibermutationen bei Lungenkrebs 2022* [04.12.2024]. <https://nngm.de/patienten/treibermutationen/>.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) 2022* [05.12.2024]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
8. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment*. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(8):1623-40.
9. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. *Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)*. CHEST. 2007;132(3):149S-60S.
10. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. *Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer*. *JAMA Network Open*. 2020;3(3):e200643-e.
11. Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. *Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review*. *Respir Med*. 2010;104(12):1767-74.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)*. 2019.

13. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binnering A, Spring L, et al. *Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study.* Lung Cancer. 2017;112:216-24.
14. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. *EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(8):1254-61.
15. Zugazagoitia J, Enguita AB, Nunez JA, Iglesias L, Ponce S. *The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: current concepts and future prospects.* J Thorac Dis. 2014;6(Suppl 5):S526-36.
16. World Health Organization IAfRoC, International Academy of Pathology, . *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* IARC Press; 2004.
17. Schnabel PA. *The new WHO classification of lung cancer.* 2016.
18. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours - Eighth Edition.* Wiley | Blackwell; 2017.
19. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.* J Thorac Oncol. 2016;11(1):39-51.
20. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. *Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition).* CHEST. 2007;132(3):243S-65S.
21. Wittekind C. *TNM 2010.* Der Pathologe. 2010;31(2):153-60.
22. Passlick B, Waller C, Nestle U. *Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom.* best practice onkologie. 2010;5(4):4-14.
23. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship.* Mayo Clinic Proceedings. 2008;83(5):584-94.
24. Bhattacharya P, Dessain SK, Evans TL. *Palliative Care in Lung Cancer: When to Start.* Current Oncology Reports. 2018;20(11):90.
25. Deutsche Krebsgesellschaft. *Behandlung nichtkleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) 2018* [01.12.2024]. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/lungenkrebs/therapie/therapieo-nichtkleinzelliger-lungenkarzinome-nsclc.html>.
26. Roche Registration GmbH. *Fachinformation Avastin® (Bevacizumab) [Stand: Dezember 2022].* 2022.
27. AstraZeneca GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 3 A - Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR* 2017.
28. Soltermann A, Moch H. *Klinisch relevante Biomarker des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Diagnostik, Prognose, Therapie und Prävention.* The Medical Journal (TMJ); 2009 (4): 26-29.
29. DOWNEY P, CUMMINS R, MORAN M, GULMANN C. *If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma of lung* APMIS. 2008;116(6):526-9.

30. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. *The new World Health Organization classification of lung tumours*. Eur Respir J. 2001;18(6):1059-68.
31. AIO-Studien-gmbH (AIO). *CRISP Interim analysis: NSCLC stage IV, IIIB/C palliative*. Database cut 30.09.2023. 2023.
32. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. *Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2023;34(4):339-57.
33. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*. unter Mitwirkung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, der Deutschen Röntgen Gesellschaft, der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, der Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie, Radiobiologie und medizinische Radiophysik. 2011;65(08):e51-e75.
34. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. *Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med. 2018;378(2):113-25.
35. Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, West H. *Biomarker Testing for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019;39:531-42.
36. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. *Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases*. Nat Rev Cancer. 2014;14(8):535-46.
37. O’Kane GM, Bradbury PA, Feld R, Leighl NB, Liu G, Pisters K-M, et al. *Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer*. Lung Cancer. 2017;109:137-44.
38. Zhang J, MJ IJ, Oberoi J, Karnchanachari N, Bergin RJ, Franchini F, et al. *Time to diagnosis and treatment of lung cancer: A systematic overview of risk factors, interventions and impact on patient outcomes*. Lung Cancer. 2022;166:27-39.
39. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]*. 2024.
40. Chamorro DF, Cardona AF, Rodriguez J, Ruiz-Patino A, Arrieta O, Moreno-Perez DA, et al. *Genomic Landscape of Primary Resistance to Osimertinib Among Hispanic Patients with EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Results of an Observational Longitudinal Cohort Study*. Target Oncol. 2023;18(3):425-40.
41. Gomatou G, Syrigos N, Kotteas E. *Osimertinib Resistance: Molecular Mechanisms and Emerging Treatment Options*. Cancers (Basel). 2023;15(3).
42. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. *Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer*. Br J Cancer. 2019;121(9):725-37.

43. Ramalingam SS, Zhang N, Yu J, Espenschied C, Green T, Infantine J, et al. *MA07.03 Real-world Landscape of EGFR C797X Mutation as a Resistance Mechanism to Osimertinib in Non-small Cell Lung Cancer*. Journal of Thoracic Oncology. 2022;17(9):S67-S8.
44. Steendam CMJ, Ernst SM, Badrising SK, Paats MS, Aerts J, de Langen AJ, et al. *Chemotherapy for patients with EGFR-mutated NSCLC after progression on EGFR-TKI's: Exploration of efficacy of unselected treatment in a multicenter cohort study*. Lung Cancer. 2023;181:107248.
45. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. *Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial*. Lancet Respir Med. 2019;7(5):387-401.
46. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, Reck M, Thomas CA, Cappuzzo F, et al. *IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain*. J Thorac Oncol. 2022;17(2):309-23.
47. Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim BY, Lee YG, et al. *Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR- or ALK-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATTLAS, KCSG-LU19-04)*. J Clin Oncol. 2024;42(11):1241-51.
48. Zhou C, Dong X., Chen G., Wang Z., Wu X., Yao Y., Zhang Y., Cheng Y., Pan H., Zhang X., Cui J., Wang L., Chen X., Li X., Wang Z., Wang Q., He J., Wang M., Yan I., Qian L., An A., Cai A., Wu Q., Ballinger M., Wang L., *OA09.06 IMpower151: Phase III Study of Atezolizumab + Bevacizumab + Chemotherapy in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC*. Journal of Thoracic Oncology; 2023. p. 64 -5.
49. Mok T, Nakagawa K, Park K, Ohe Y, Girard N, Kim HR, et al. *Nivolumab Plus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer After Disease Progression on Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Final Results of CheckMate 722*. J Clin Oncol. 2024;42(11):1252-64.
50. Yang JC, Lee DH, Lee JS, Fan Y, de Marinis F, Iwama E, et al. *Phase III KEYNOTE-789 Study of Pemetrexed and Platinum With or Without Pembrolizumab for Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant, EGFR-Mutant, Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer*. J Clin Oncol. 2024:JCO2302747.
51. Lin JH, Lin D, Xu L, Wang Q, Hu HH, Xu HP, et al. *The association between clinical prognostic factors and epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) efficacy in advanced non-small-cell lung cancer patients: a retrospective assessment of 94 cases with EGFR mutations*. Oncotarget. 2017;8(2):3412-21.
52. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. *Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases*. J Clin Oncol. 2012;30(4):419-25.
53. O'Sullivan DE, Jarada TN, Yusuf A, Hu LXY, Gogna P, Brenner DR, et al. *Prevalence, Treatment Patterns, and Outcomes of Individuals with EGFR Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in a Canadian Real-World Setting: A Comparison of Exon 19 Deletion, L858R, and Exon 20 Insertion EGFR Mutation Carriers*. Curr Oncol. 2022;29(10):7198-208.

54. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. *Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers*. Lung Cancer. 2015;88(1):108-11.
55. Shao J, Li J, Song L, He Q, Wu Y, Li L, et al. *The number of brain metastases predicts the survival of non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation status*. Cancer Rep (Hoboken). 2022;5(9):e1550.
56. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 4.01 – Dezember 2024. Konsultationsfassung*. 2024.
57. Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, Soo R, Baisamut T, Yang JCH, et al. *LBA7 A randomized, double-blind, multinational phase III study to assess the efficacy and safety of lazertinib versus gefitinib in the first-line treatment of patients with EGFR mutation (EGFRm), advanced NSCLC (LASER301; NCT04248829)*. Annals of Oncology. 2022;33:S1560.
58. European Medicines Agency (EMA). *Rybrevant: EPAR - Medicine Overview*. Reference number: EMA/309715/2024. 2024.
59. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. *Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study*. Ann Oncol. 2024;35(1):77-90.
60. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al. *Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study*. J Clin Oncol. 2024;42(30):3593-605.
61. Cho BC, Girard N, Sauder MB, Feldman J, Li W, Bozorgmehr F, et al. *P3.12D.04 Enhanced vs Standard Dermatologic Management with Amivantamab-Lazertinib in Advanced NSCLC: Phase 2 COCOON Study*. Journal of Thoracic Oncology. 2024;19(10):S347.
62. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Datenbankabfrage 2024* [26.11.2024]. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html).
63. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Zusammenfassung der Datenbankabfragen mit Schätzung der Inzidenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten für C33+C34 in den Jahren 1999-2021. Fallzahlen & Rohe Rate. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024* 2024 [06.11.2024].
64. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Zusammenfassung der Datenbankabfragen mit Schätzung der Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten für C33+C34 in den Jahren 2004-2019. Fallzahlen & Rohe Rate. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024* 2024 [10.12.2024].
65. Johnson & Johnson. *Herleitung der Zielpopulation für Amivantamab (MARIPOSA-2). Eigene Berechnungen vom 12.12.2024*. 2024.

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab deruxtecan (Neues Anwendungsgebiet: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, HER2(ERBB2)-Mutation, vorbehandelt)*. 2024.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dacomitinib*. 2019.
68. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. *EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice*. Br J Cancer. 2013;109(7):1821-8.
69. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S, Eckert R, Volckmar AL, Stenzinger A, et al. *Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice*. Oncotarget. 2017;8(44):77897-914.
70. Park K, Bennouna J, Boyer M, Hida T, Hirsh V, Kato T, et al. *Sequencing of therapy following first-line afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer*. Lung Cancer. 2019;132:126-31.
71. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen zur Studie MARIPOSA*. 2024.
72. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. *Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC*. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.
73. Planchard D, Janne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, et al. *Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC*. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-48.
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 798. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation*. 2019.
75. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (Opdivo®). Modul 3 C - Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen* 2016.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression  $\geq$  1%, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)*. 2023.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie)*. 2023.

78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)*. 2024.
79. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W, et al. *The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study*. *BMJ Open*. 2013;3(4):e002560.
80. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. *Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study*. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(3):447-61.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RETFusion-positiv, nach Platinbasierter Chemo- und/oder Immuntherapie)*. 2021.
82. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nintedanib (Vargatef®). Modul 3 A - Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie*. 2014.
83. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, et al. *Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis*. *BMC Cancer*. 2020;20(1):260.
84. Griesinger F. *CRISP-Register: Test- und Therapierealität bei Lungenkrebs*. *Im Focus Onkologie*. 2018;21(1):3-.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-264. Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom*. 2024.
86. Cho BC, Felip E, Hayashi H, Thomas M, Lu S, Besse B, et al. *MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer*. *Future Oncol*. 2022;18(6):639-47.
87. Janssen Research & Development, LLC. *Primary Endpoint Analysis Clinical Study Report. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. MARIPOSA*. 2023.
88. Chang CY, Chen CY, Chang SC, Chen CY, Lai YC, Chang CF, et al. *Factors associated with outcomes of second-line treatment for EGFR-mutant non-small-cell lung cancer patients after progression on first- or second-generation EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment*. *Front Oncol*. 2023;13:1104098.

89. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [Stand: 30.09.2024] 2024 [04.12.2024]*. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
90. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Oktober 2024*. 2024.
91. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Müller-Nordhorn J, Voigtländer S, Gerken M, Ortmann O. *Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Inzidenz und Therapie von Krebserkrankungen*. Forum. 2022;37(3):198-203.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-29 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)	Kontinuierlich in dreiwöchigen Zyklen: Amivantamab 1.750 mg  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u>  Woche 1, Tag 1: 350 mg Woche 1, Tag 2: 1050 mg  Woche 2-4: 1.400 mg wöchentlich  Ab Woche 5: Kontinuierlich: 1 x pro 21-Tage-Zyklus 1.750 mg  [für Patienten unter 80 kg]	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19,4 <sup>a</sup>  <u>Folgejahre:</u> 17,4	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <sup>a</sup>  <u>Folgejahre:</u> 1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19,4 <sup>a</sup>  <u>Folgejahre:</u> 17,4
+ Carboplatin		Dreiwöchentlich über 4 Zyklen  500 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus als intravenöse Infusion	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4  <u>Folgejahre:</u> -	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4  <u>Folgejahre:</u> -

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
+ Pemetrexed		Kontinuierlich in dreiwöchigen Zyklen  500 mg/m <sup>2</sup> KOF 1 x pro 21-Tage-Zyklus als intravenöse Infusion	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17,4  <u>Folgejahre:</u> 17,4	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17,4  <u>Folgejahre:</u> 17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<b>Patientinnen und Patienten mit T790M-mutationspositivem NSCLC</b>					
<i>Osimertinib Monotherapie</i>					
Osimertinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen	Kontinuierlich, 1x täglich	365	1	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1</b>					
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel</i>					
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die <b>keine</b> T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ Bevacizumab		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
+ Carboplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	6	1	6
+ Paclitaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus	6	1	6
<b>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2</b>					
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion	<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Carboplatin:</u> 1	17,4
		<u>Vinorelbin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus		<u>Vinorelbin:</u> 2	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin + Gemcitabin	oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Carboplatin:</u> 1	17,4
		<u>Gemcitabin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus		<u>Gemcitabin:</u> 2	
Carboplatin + Docetaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin + Paclitaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin + Pemetrexed		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin + nab-Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Carboplatin:</u> 1	17,4
		<u>nab-Paclitaxel:</u> 3 x pro 21-Tage-Zyklus		<u>nab-Paclitaxel:</u> 3	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Gemcitabin oder Vinorelbin</i>					
Gemcitabin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltete und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltete	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13	3	39
Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltete und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltete	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1	52,1
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: In der ersten Behandlungswoche erhalten die Patienten an zwei aufeinander folgenden Tagen eine Infusion. Da diese sich zu einer Gesamtdosis von 1.400 mg äquivalent zu den darauffolgenden Behandlungen summiert und der Dosissplit nur in der ersten Behandlungswoche erfolgt, wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Deletion: aktivierende Exon-19-Deletionssmutationen, kg: Kilogramm, KOF: Körperoberfläche, L858R: aktivierende Exon-21-Substitutionsmutationen, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed***

Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (epidermal growth factor receptor, EGFR) nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) (1). Patienten mit EGFR-Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Amivantamab bereits eine für diese Mutation zugelassene Therapie erhalten haben. Die Angaben zum Behandlungsmodus für Amivantamab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Rybrevant®.

Die Behandlung erfolgt im ersten Therapiezyklus (4 Wochen bzw. 28 Tage) einmal wöchentlich intravenös zu der empfohlenen Dosis von 1400 mg und geht mit einer therapiefreien Zeit in den Wochen 5 und 6 einher. In der Behandlungswoche 1 wird die empfohlene Dosis von 1400 mg auf Tag 1 und 2 aufgeteilt. Ab der 7. Woche erfolgt die Behandlung in einem 21-Tage-Zyklus zu der empfohlenen Dosis von 1750 mg. In der Erhaltungstherapie wird Amivantamab in einem 21-Tage-Zyklus für Patienten unter 80 kg einmal in einer Dosierung von 1.750 mg als intravenöse Infusion über mehrere Stunden verabreicht. Für Patienten über 80 kg erfolgt die Behandlung im ersten Therapiezyklus zu der empfohlenen Dosis von 1750 mg und geht mit einer therapiefreien Zeit in den Wochen 5 und 6 einher. In der Behandlungswoche 1 wird die empfohlene Dosis von 1.750 mg auf Tag 1 und 2 aufgeteilt. Ab der 7. Woche erfolgt die Behandlung in einem 21-Tage-Zyklus zu der empfohlenen Dosis von 2.100 mg. Das entspricht einem Behandlungstag pro Zyklus für die Berechnung (1). Im ersten Therapiejahr für Patienten unter 80 kg fallen somit insgesamt 19,4 Behandlungstage an. In allen Folgejahren fallen insgesamt 17,4 Behandlungstage an. Für die Angaben zum Körpergewicht (KG) wird auf die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ mit einem durchschnittlichen KG in Höhe von 77,7 kg zurückgegriffen (2).

Die Fachinformation enthält keine Angabe zur Dauer der Behandlung (1). Die Behandlung wird bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt. Im Folgenden wird daher davon ausgegangen, dass die Behandlungsdauer standardisiert, ein Jahr beträgt, was einer maximalen Anzahl von 17,4 Zyklen entspricht.

Die Gabe von Carboplatin erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen für eine Gesamtdauer von 4 Zyklen. Carboplatin wird als intravenöse Injektion in der empfohlenen Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) verabreicht. Die Verabreichung erfolgt an dem Tag 1 eines jeden Zyklus. Insgesamt fallen dadurch 4 Behandlungstage über alle 4 Zyklen an (1).

Die Gabe von Pemetrexed erfolgt in dreiwöchentlichen Zyklen. Pemetrexed wird als intravenöse Injektion in der empfohlenen Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF an dem 1. Tag eines jeden Zyklus verabreicht. Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungstage (1).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***T790M-Mutation: Osimertinib***

Gemäß Fachinformation wird Osimertinib in der Monotherapie einmal täglich verabreicht. Die empfohlene Tagesdosis für Osimertinib beträgt 80 mg einmal täglich. Entsprechend ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr (3).

#### ***ECOG-PS 0-1: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel***

Gemäß Fachinformation wird Atezolizumab als Kombinationstherapie mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie (4).

Die Gabe von Atezolizumab erfolgt in einem dreiwöchentlichen Zyklus. Atezolizumab wird als intravenöse Injektion in der empfohlenen Dosis von 1200 mg verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (4).

Die Gabe von Bevacizumab erfolgt in dreiwöchigen Zyklen. Bevacizumab wird als intravenöse Injektion in der empfohlenen Dosis von 15 mg/kg KG verabreicht. Daraus ergeben sich bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen 17,4 Behandlungszyklen und entsprechend 17,4 Behandlungstage (4).

Die Gabe von Carboplatin erfolgt in dreiwöchigen Zyklen für eine Gesamtdauer von 6 Zyklen. Carboplatin wird als intravenöse Injektion in der empfohlenen Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Die Verabreichung erfolgt an dem Tag 1 eines jeden Zyklus. Insgesamt fallen dadurch 6 Behandlungstage über alle 6 Zyklen an (4).

Die Gabe von Paclitaxel erfolgt in dreiwöchigen Zyklen für eine Gesamtdauer von 6 Zyklen. Paclitaxel wird als intravenöse Injektion in der empfohlenen Dosis von 175 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Die Verabreichung erfolgt an dem Tag 1 eines jeden Zyklus. Insgesamt fallen dadurch 6 Behandlungstage über alle 6 Zyklen an (4).

#### ***ECOG-PS 2: Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel***

Carboplatin als Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie dar. In den jeweiligen Fachinformationen sind daher keine Angaben zu den Dosierungen enthalten.

Die Dosierung für Carboplatin wurde der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA entnommen und umfasst unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum die Gabe von Carboplatin in einem drei- bis vierwöchentlichen Zyklus (5).

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Selpercatinib wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt (6). Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

#### ***Vinorelbin (+ Carboplatin)***

Vinorelbin wird als Monotherapie in einem einwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht (7). Bei Kombination mit anderen Zytostatika ist die exakte Dosierung dem Behandlungsprotokoll zu entnehmen. In den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Selpercatinib wird für die Kombination mit Carboplatin von 2 Gaben pro 21-Tage-Zyklus ausgegangen (6). Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 34,8 Behandlungstagen pro Jahr.

#### ***Gemcitabin (+ Carboplatin)***

Gemcitabin wird als Kombinationstherapie beim NSCLC als 30-minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus empfohlen (8). Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 34,8 Behandlungstagen pro Jahr.

#### ***Docetaxel (+ Carboplatin)***

Docetaxel sollte alle 3 Wochen als eine 1-stündige Infusion verabreicht werden (9). Für die Kombination mit Carboplatin werden in der Fachinformation keine Angaben gemacht, daher wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Selpercatinib von einer Zyklusdauer von 21 Tagen ausgegangen (6). Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

#### ***Paclitaxel (+ Carboplatin)***

Zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wird Paclitaxel gefolgt von Carboplatin, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen, gegeben (10). Für die Kombination mit Carboplatin werden in der Fachinformation keine Angaben gemacht, daher wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Selpercatinib von einer Zyklusdauer von 21 Tagen ausgegangen (6). Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

#### ***Pemetrexed (+ Carboplatin)***

In Kombination mit Carboplatin wird Pemetrexed als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht (5). Für die Kombination mit Carboplatin werden in der Fachinformation keine Angaben gemacht, daher wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Selpercatinib von einer Zyklusdauer von 21 Tagen ausgegangen (6). Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

***nab-Paclitaxel (+ Carboplatin)***

Zur Behandlung des NSCLC in Kombination mit Carboplatin wird nab-Paclitaxel als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht (11). Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 52,2 Behandlungstagen pro Jahr.

***ECOG-PS 2: Gemcitabin oder Vinorelbin******Gemcitabin***

Gemcitabin wird als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Diese wird einmal wöchentlich für einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer Woche Pause. Dieser 4-Wochen-Zyklus wird anschließend wiederholt (8). Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich 13 Behandlungszyklen, entsprechend 39 Behandlungstagen pro Jahr.

***Vinorelbin***

Vinorelbin wird als Monotherapie in einem einwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht (7). Bei einer Zyklusdauer von 7 Tagen ergeben sich 52,1 Behandlungszyklen, entsprechend 52,1 Behandlungstagen pro Jahr.

**3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis – falls erforderlich als Spanne – an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).*

*Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19,4 <sup>a</sup>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-4: 4 x 350 mg = 1400 mg  Ab Woche 7: 5 x 350 mg = 1750 mg  <u>Folgejahre:</u> 5 x 350 mg = 1750 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 32.550 mg     <u>Folgejahre:</u> 30.450 mg
+ Carboplatin		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 955 mg  entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg  <u>Folgejahre:</u> -	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4.200 mg     <u>Folgejahre:</u> -
+ Pemetrexed		17,4	500 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 955 mg  entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17.400 mg    <u>Folgejahre:</u> 17.400 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<b>Patientinnen und Patienten mit T790M-mutationspositivem NSCLC</b>				
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen	365	80 mg	29.200 mg
<b>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1</b>				
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel</i>				
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des	17,4	1 Dfl. 1.200 mg	20.880 mg
+ Bevacizumab		17,4	15 mg/kg x 77,7 kg = 1.165,5 mg  entsprechend: 3 Dfl. 400 mg	20.880 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ Carboplatin	epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltete und die <b>keine</b> T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltete	6	500 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 955 mg  entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg	6.300 mg
+ Paclitaxel	epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltete	6	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 334,25 mg  entsprechend: 12 Dfl. 30 mg	2.160 mg
<b>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2</b>				
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltete und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-	<u>Carboplatin:</u> 17,4  <u>Vinorelbin:</u> 34,8	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 955 mg  entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg  <u>Vinorelbin:</u> 25 bis 30 mg/m <sup>2</sup> × 1,91 m <sup>2</sup> = 47,75 bis 57,3 mg  entsprechend: 1 Dfl. 50 mg bzw. 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg	<u>Carboplatin:</u> 18.270 mg  <u>Vinorelbin:</u> 1.740 mg bzw. 2.088 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin + Gemcitabin	TKI der dritten Generation beinhaltete	<u>Carboplatin:</u> 17,4	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 955 mg  entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg	<u>Carboplatin:</u> 18.270 mg
		<u>Gemcitabin:</u> 34,8	<u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 2.387,5 mg  entsprechend: 2 Dfl. 1.000 mg + 2 Dfl. 200 mg	<u>Gemcitabin:</u> 83.520 mg
Carboplatin + Docetaxel		17,4	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 955 mg  entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg  <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 143,25  entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	<u>Carboplatin:</u> 18.270 mg  <u>Docetaxel:</u> 2.784 mg





Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vinorelbin	(L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	52,1	25 bis 30 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 47,75 – 57,3 mg  entsprechend: 1 Dfl. 50 mg bzw. 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg	2.605 mg bzw. 3.126 mg
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: In der ersten Behandlungswoche erhalten die Patienten an zwei aufeinander folgenden Tagen eine Infusion. Da diese sich zu einer Gesamtdosis von 1.400 mg äquivalent zu den darauffolgenden Behandlungen summiert und der Dosissplit nur in der ersten Behandlungswoche erfolgt, wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Deletion: aktivierende Exon-19-Deletionssmutationen, kg: Kilogramm, KOF: Körperoberfläche, L858R: aktivierende Exon-21-Substitutionsmutationen, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit 2021“ (2) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,7 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 172,5 cm entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,91 m<sup>2</sup>, die angesetzt wird.

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### ***Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed***

Amivantamab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus als mehrstündige Infusion verabreicht (1). Bei dem zugrunde gelegten durchschnittlichen KG der Patienten von 77,7 kg (2) ergibt sich eine Dosis von 1.400 mg wöchentlich in den ersten 4 Wochen, für die je Behandlungstag vier Durchstechflaschen je 350 mg einzusetzen sind. Ab der 7. Woche ergibt sich eine Dosis von 1.750 mg in dreiwöchentlichen Zyklen. Bei 19,4 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 32.550 mg. In den Folgejahren werden bei 17,4 Gaben somit 30.450 mg verbraucht.

Die Dosierung von Carboplatin entspricht 500 mg/m<sup>2</sup> in einem vierwöchentlichen Zyklus. Es wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt (1). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Carboplatin-Verbrauch von 955 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg Carboplatin. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 600 mg und 17,4 Durchstechflaschen mit je 450 mg Carboplatin (4.200 mg pro Patient).

Pemetrexed wird in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (1). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Pemetrexed-Verbrauch von 955 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 500 mg Pemetrexed. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed (17.400 mg pro Patient pro Jahr).

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***T790M-Mutation: Osimertinib***

Osimertinib wird in einer Dosierung von 80 mg einmal täglich verabreicht. Entsprechend ergibt sich für einen Patienten ein Osimertinib-Verbrauch von 80 mg pro Verabreichung. Demzufolge liegt der Verbrauch bei 365 Behandlungstagen bei 29.200 mg pro Patient pro Jahr (3).

***ECOG-PS 0-1: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel***

Gemäß Fachinformation wird Atezolizumab als Kombinationstherapie mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel bei erwachsenen Patienten in einem dreiwöchentlichen Zyklus verabreicht (4). Bei der zugrunde gelegten empfohlenen Dosis von 1.200 mg wöchentlich, entsprechend einer Durchstechflasche mit 1.200 mg. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 1.200 mg Atezolizumab (20.880 mg pro Patient pro Jahr).

Bevacizumab wird in einer Dosierung von 15 mg/kg KG verabreicht. Bei dem zugrunde gelegten durchschnittlichen KG der Patienten von 77,7 kg (2, 4) ergibt sich eine Dosis von 1.165,5 mg pro Verabreichung, entsprechend drei Durchstechflaschen mit 400 mg Bevacizumab. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 52,2 Durchstechflaschen mit je 400 mg Bevacizumab (20.880 mg pro Patient pro Jahr).

Die Dosierung für Carboplatin wurde der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie des G-BA entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg/m<sup>2</sup> in einem drei- bis vierwöchentlichen Zyklus (5). Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Atezolizumab wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt (4). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Carboplatin-Verbrauch von 955 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg Carboplatin. Demzufolge liegt bei 6 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 6 Durchstechflaschen mit je 600 mg und 6 Durchstechflaschen mit je 450 mg Carboplatin (6.300 mg pro Patient pro Jahr).

Paclitaxel wird in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (10). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Paclitaxel-Verbrauch von 334,25 mg pro Verabreichung, entsprechend zwölf Durchstechflaschen mit 30 mg Paclitaxel. Demzufolge liegt bei 6 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 72 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel (2.160 mg pro Patient pro Jahr).

***ECOG-PS 2: Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel***

Carboplatin als Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie dar. In den jeweiligen Fachinformationen sind daher keine Angaben zu den Dosierungen von Carboplatin bzw. den Kombinationspartnern enthalten. Für die Kombinationspartner wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Selpercatinib die gleiche Dosierung wie für eine Kombination mit Cisplatin angenommen (6).

Die Dosierung für Carboplatin wurde der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie des G-BA entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg/m<sup>2</sup> in einem drei- bis vierwöchentlichen Zyklus (5).

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Selpercatinib wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt (6). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Carboplatin-Verbrauch von 955 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg Carboplatin. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 600 mg und 17,4 Durchstechflaschen mit je 450 mg Carboplatin (18.270 mg pro Patient pro Jahr).

#### ***(Carboplatin)+Vinorelbin***

Vinorelbin wird in einer Dosierung von 25 bis 30 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (7). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Vinorelbin Verbrauch von 47,75 bis 57,3 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin oder einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Demzufolge liegt bei 34,8 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin bis 34,8 Durchstechflaschen mit je 50 mg und 34,8 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin (1.740 mg bzw. 2.088 mg pro Jahr).

#### ***(Carboplatin)+Gemcitabin***

Gemcitabin wird in einer Dosierung von 1.250 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (8). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Gemcitabin-Verbrauch von 2.387,5 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 1.000 mg und zwei Durchstechflaschen mit 200 mg Gemcitabin. Demzufolge liegt bei 34,8 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 69,6 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg und 34,8 Durchstechflaschen mit je 200 mg Gemcitabin (83.520 mg pro Patient pro Jahr).

#### ***(Carboplatin)+Docetaxel***

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (9). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Docetaxel-Verbrauch von 143,25 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 160 mg Docetaxel (2.784 mg pro Patient pro Jahr).

#### ***(Carboplatin)+Paclitaxel***

Paclitaxel wird in einer Dosierung von 175 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (10). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Paclitaxel-Verbrauch von 334,25 mg pro Verabreichung, entsprechend zwölf Durchstechflaschen mit 30 mg Paclitaxel. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 208,8 Durchstechflaschen mit je 30 mg Paclitaxel (6.264 mg pro Patient pro Jahr).

***(Carboplatin)+Pemetrexed***

Pemetrexed wird in einer Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (12). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Pemetrexed-Verbrauch von 955 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 500 mg Pemetrexed. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed (17.400 mg pro Patient pro Jahr).

***(Carboplatin)+nab-Paclitaxel***

Die empfohlene Dosis von nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin beträgt 100 mg/m<sup>2</sup> (11). Die empfohlene Dosis von Carboplatin beträgt 500 mg/m<sup>2</sup> KOF. Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein nab-Paclitaxel-Verbrauch von 191 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 100 mg nab-Paclitaxel. Demzufolge liegt bei 52,2 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 104,2 Durchstechflaschen mit je 100 mg nab-Paclitaxel (10.440 mg pro Patient pro Jahr).

***ECOG-PS 2: Gemcitabin oder Vinorelbin******Gemcitabin***

Gemcitabin wird als Monotherapie in einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (8). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Gemcitabin-Verbrauch von 1.910 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 1.000 mg Gemcitabin. Demzufolge liegt bei 39 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 78 Durchstechflaschen mit je 1.000 mg Gemcitabin (78.000 mg pro Patient pro Jahr).

***Vinorelbin***

Vinorelbin wird als Monotherapie wöchentlich in einer Dosierung von 25 bis 30 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht (7). Für einen Standardpatienten (1,91 m<sup>2</sup> KOF) ergibt sich somit ein Vinorelbin Verbrauch von 47,75 bis 57,3 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin oder einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Demzufolge liegt bei 52,1 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 52,1 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin bis 52,1 Durchstechflaschen mit je 50 mg und 52,1 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin (2.605 mg bis 3.126 mg pro Patient pro Jahr).

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Amivantamab	Rybrevent (PZN 19264693) 350 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.847,18 € <sup>a</sup>	1.742,98 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 102,20 € <sup>c</sup> )
Carboplatin	CARBOPLATIN GRY (PZN 00787856) 600 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300,84 € <sup>a</sup>	285,10 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 13,74 € <sup>c</sup> )
	CARBOPLATIN GRY (PZN 00517720) 450 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 228,24 € <sup>a</sup>	215,95 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 10,29 € <sup>c</sup> )

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pemetrexed	PEMETREXED Accord (PZN 16910773) 500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 567,62 € <sup>a</sup>	539,22 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 26,40 € <sup>c</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Atezolizumab	Tecentriq (PZN 11306050) 1.200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 4.129,23 € <sup>a</sup>	3.894,70 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 232,53 € <sup>c</sup> )
Bevacizumab	ALYMSYS (PZN 16740845) 400 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 769,91 € <sup>a</sup>	731,91 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 36,00 € <sup>c</sup> )
Carboplatin	CARBOPLATIN GRY (PZN 00787856) 600 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300,84 € <sup>a</sup>	285,10 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 13,74 € <sup>c</sup> )
	CARBOPLATIN GRY (PZN 00517720) 450 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 228,24 € <sup>a</sup>	215,95 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 10,29 € <sup>c</sup> )
Docetaxel	DOCETAXEL Zentiva (PZN 16809347) 160 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 515,78 € <sup>a</sup>	489,84 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 23,94 € <sup>c</sup> )
Gemcitabin	GEMCITABIN AqVida (PZN 16758495) 1000 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 102,35 € <sup>a</sup>	89,73 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 4,32 € <sup>c</sup> ; 6,30 € <sup>c</sup> )
	GEMCITABIN AqVida (PZN 17257714) 200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 28,85 € <sup>a</sup>	26,02 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 0,83 € <sup>c</sup> )
nab-Paclitaxel	PAZENIR (PZN 14375146) 100 mg, 1 Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension 429,36 € <sup>a</sup>	407,52 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 19,84 € <sup>c</sup> )

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Osimertinib	TAGRISSE (PZN 12743338) 80 mg, 30 Filmtabletten 5.760,15 € <sup>a</sup>	5.432,48 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 325,67 € <sup>c</sup> )
Paclitaxel	PACLITAXEL GRY (PZN 11551370) 30 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 80,34 € <sup>a</sup>	75,06 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 3,28 € <sup>c</sup> )
Pemetrexed	PEMETREXED Accord (PZN 16910773) 500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 567,62 € <sup>a</sup>	539,22 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 26,40 € <sup>c</sup> )
Vinorelbin	VINORELBIN Accord (PZN 13168333) 50 mg, 1 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 152,64 € <sup>a</sup>  NAVELBINE (PZN 07283604) 10 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 331,70 € <sup>a</sup>	143,93 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 6,71 € <sup>c</sup> )  314,50 € (2,00 € <sup>b</sup> ; 15,20 € <sup>c</sup> )
<p>a: Der Preis stellt den Apothekenabgabepreis dar.  b: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1a SGB V.  c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V.  Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-25 genannten Präparate aller relevanten Therapien werden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 01.12.2024) (13). Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7% für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte; 6% für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10%)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie bei den weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet berücksichtigt. Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-25 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Bei intravenös zu verabreichenden Substanzen wird der Jahresdurchschnittsverbrauch berechnet, indem die für die Gabe notwendigen Packungen bzw. Kombinationen von Packungen auf Basis der benötigten mg zugrunde gelegt wurden. Bei Injektionslösungen wurde der Verwurf berücksichtigt. Bei Substanzen in Tablettenform wird der Bedarf tablettengenau berechnet und der Preis für die Einzeltablette durch die Formel (AVP minus gesetzliche Rabatte)/Anzahl Tabletten pro Packung berechnet. Preise werden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

Rybrevant<sup>®</sup> (Amivantamab) ist in einer Packungsgröße auf dem deutschen Markt verfügbar. Es liegt ein Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (entspricht dem Klinikeinkaufspreis) in Höhe von 1.460,00 € pro Durchstechflasche à 350 mg zugrunde. Bei stationärem Einsatz fällt Mehrwertsteuer in Höhe von 277,40 € (19%) an. Bei ambulanter Abgabe sind zusätzlich zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers von 1.460 € die Handelsstufen in Höhe von 38,53 € Großhandelszuschlag, 53,72 € Apothekenzuschlag sowie 294,93 € Mehrwertsteuer im AVP von 1.847,18 € enthalten.

Zur Errechnung des Netto-AVP wird der Apothekenrabatt in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 102,20 € in Abzug gebracht.

350 mg (1 Stück): 1.847,18 € - 2,00 € - 102,20 € = 1.742,98 €

Die Wirkstoffe der zVT werden analog auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 01.12.2024 mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19,4 <sup>a</sup>  <u>Folgejahre:</u> 17,4
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4  <u>Folgejahre:</u> -
+ Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17,4  <u>Folgejahre:</u> 17,4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<b>Patientinnen und Patienten mit T790M-mutationspositivem NSCLC</b>				
<i>Osimertinib Monotherapie</i>				
Osimertinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen	-	-	-
<b>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1</b>				
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel</i>				
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
+ Bevacizumab	Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhalten und die <b>keine</b> T790M Mutation aufweisen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	6

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
+ Paclitaxel	oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	6
<b>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2</b>				
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
Vinorelbin	Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
Gemcitabin	oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	52,2
<i>Gemcitabin oder Vinorelbin</i>				
Gemcitabin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	39
Vinorelbin	epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	52,1
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: In der ersten Behandlungswoche erhalten die Patienten an zwei aufeinander folgenden Tagen eine Infusion. Da diese sich zu einer Gesamtdosis von 1.400 mg äquivalent zu den darauffolgenden Behandlungen summiert und der Dosissplit nur in der ersten Behandlungswoche erfolgt, wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet.</p> <p>Abkürzungen: EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Deletion: aktivierende Exon-19-Deletionssmutationen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, kg: Kilogramm, KOF: Körperoberfläche, L858R: aktivierende Exon-21-Substitutionsmutationen, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

In der Tabelle 3-26 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe (14, 15) ergeben, als zusätzliche GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Die für eine Therapie mit Amivantamab zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (1, 14, 15). Es ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern. Für die oben genannten Präparate Carboplatin und Pemetrexed und der zVT fallen jeweils Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung an (1, 6, 12).

#### *Testung auf eine EGFR-Mutation*

Die Testung des Mutationsstatus stellt eine optimierte Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC dar. Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sollen anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nicht plattenepithelialen NSCLC-Patienten molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinien-Behandlung als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden (16). Auch von den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird die Testung auf das Vorliegen von Mutationen als Basis für die weitere Behandlungsentscheidung empfohlen (17-19).

Beim zu bewertenden Arzneimittel Amivantamab handelt es sich zudem um eine zielgerichtete Therapie bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, vor deren Anwendung eine Testung auf den EGFR Exon-20-Insertionsmutationsstatus und ein entsprechend positiver Nachweis laut der Fachinformation erfolgen muss (1). Die Testung des Mutationsstatus kann somit als Routineuntersuchung vor Beginn jeder Therapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### ***Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed***

Die für eine Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (14, 15).

#### *Amivantamab*

Durch die intravenöse Applikation von Amivantamab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

#### *Carboplatin*

Durch die Applikation von Carboplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

#### *Pemetrexed*

Durch die Applikation von Pemetrexed ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***T790M-Mutation: Osimertinib***

#### *Osimertinib*

Bei der Behandlung mit Osimertinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

### ***ECOG-PS 0-1: Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel***

Die für eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (14, 15).

#### *Atezolizumab*

Durch die intravenöse Applikation von Amivantamab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

#### *Bevacizumab*

Durch die intravenöse Applikation von Amivantamab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

#### *Carboplatin*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

#### *Paclitaxel*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

***ECOG-PS 2: Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel***

Die für eine Therapie mit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (14, 15).

*Carboplatin*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

*Vinorelbin*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

*Gemcitabin*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

*Docetaxel*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

*Paclitaxel*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

*Pemetrexed*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

*Nab-Paclitaxel*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

***ECOG-PS 2: Gemcitabin oder Vinorelbin***

Die für eine Therapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen wurden der Hilfstaxe entnommen (14, 15).

*Gemcitabin*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

*Vinorelbin*

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	100,00 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	100,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Gemäß dem Schiedsspruch 2 AP 44-22 vom 17.10.2022 sind aktuell Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit mAb von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe festgesetzt (14). In der aktuellen auf der Webseite des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) erhältlichen Fassung der Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen mit Stand 01.03.2022, werden bisher noch Kosten von 71,00 € bzw. 81,00 € als Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAb bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung angegeben (15). Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit mAb bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung wurden daher der Schiedsspruch 2 AP 44-22 zur Änderung der Hilfstaxe vom 17.10.2022 herangezogen (14).

*Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-26 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-27 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 19,4 x 100,00 € = 1.940,00 €  <u>Folgejahre:</u> 17,4 x 100,00 € = 1.740,00 €
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4 x 100,00 € = 400,00 €
+ Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	17,4 x 100,00 € = 1.740,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Patientinnen und Patienten mit T790M-mutationspositivem NSCLC</b>			
<i>Osimertinib Monotherapie</i>			
Osimertinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1</b>			
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel</i>			
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die <b>keine</b> T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	17,4 x 100,00 € = 1.740,00 €
+ Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	17,4 x 100,00 € = 1.740,00 €
+ Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6 x 100,00 € = 600,00 €
+ Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6 x 100,00 € = 600,00 €
<b>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2</b>			
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>			
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	17,4 x 100,00 € = 1.740,00 €
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	34,8 x 100,00 € = 3.480,00 €
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	34,8 x 100,00 € = 3.480,00 €
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	17,4 x 100,00 € = 1.740,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	17,4 x 100,00 € = 1.740,00 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	17,4 x 100,00 € = 1.740,00 €
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	52,2 x 100,00 € = 5.220,00 €
<i>Gemcitabin oder Vinorelbin</i>			
Gemcitabin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	39 x 100,00 € = 3.900,00 €
Vinorelbin	Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltete und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltete	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	52,1 x 100,00 € = 5.210,00 €
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>Abkürzungen: EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Deletion: aktivierende Exon-19-Deletionssmutationen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, kg: Kilogramm, KOF: Körperoberfläche, L858R: aktivierende Exon-21-Substitutionsmutationen, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Amivantamab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 162.097,14 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.940,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 164.037,14 €
		<u>Folgejahre:</u> 151.639,26 €		<u>Folgejahre:</u> 1.740,00 €	<u>Folgejahre:</u> 153.379,26 €
+ Carboplatin		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.004,20 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 400,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 2.404,20 €
		<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
+ Pemetrexed		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 18.764,86 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1.740,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 20.612,70 €
		<u>Folgejahre:</u> 18.764,86 €		<u>Folgejahre:</u> 1.740,00 €	<u>Folgejahre:</u> 20.612,70 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Gesamt		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 182.866,20 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 4.180,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 187.046,20 €
		<u>Folgejahre:</u> 170.404,12 €		<u>Folgejahre:</u> 3.880,00 €	<u>Folgejahre:</u> 174.284,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<b>Patientinnen und Patienten mit T790M-mutationspositivem NSCLC</b>					
<i>Osimertinib Monotherapie</i>					
Osimertinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen	66.095,17 €	-	-	66.095,17 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1</b>					
<i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel</i>					
Atezolizumab	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die <b>keine</b> T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	67.767,78 €	-	1.740,00 €	69.507,78 €
+ Bevacizumab		38.205,70 €	-	1.740,00 €	39.945,70 €
+ Carboplatin		3.006,30 €	-	600,00 €	3.606,30 €
+ Paclitaxel		5.404,32 €	-	600,00 €	6.004,32 €
<b>Gesamt</b>		<b>114.384,10 €</b>	-	<b>4.680,00 €</b>	<b>119.064,10 €</b>
<b>Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2</b>					
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-	8.718,27 €	-	1.740,00 €	10.458,27 €
+ Vinorelbin		5.008,76 € - 6.103,22 €	-	3.480,00 €	8.488,76 € - 9.583,22 €
<b>Gesamt</b>		<b>13.727,03 € - 14.821,49 €</b>	-	<b>5.220,00 €</b>	<b>18.947,03 € - 20.041,49 €</b>
Carboplatin	Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-	8.718,27 €	-	1.740,00 €	10.458,27 €
+ Gemcitabin		8.056,20 €	-	3.480,00 €	11.536,20 €
<b>Gesamt</b>		<b>16.774,47 €</b>	-	<b>5.220,00 €</b>	<b>21.994,47 €</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carboplatin	Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-	8.718,27 €	-	1.740,00 €	10.458,27 €
+ Docetaxel		8.523,22 €	-	1.740,00 €	10.263,22 €
<b>Gesamt</b>		<b>17.241,49 €</b>	-	<b>3.480,00 €</b>	<b>20.721,49 €</b>
Carboplatin	Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die keine T790M	8.718,27 €	-	1.740,00 €	10.458,27 €
+ Paclitaxel		15.672,53 €	-	1.740,00 €	17.412,53 €
<b>Gesamt</b>		<b>24.390,80 €</b>	-	<b>3.480,00 €</b>	<b>27.870,80 €</b>
Carboplatin	Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der dritten Generation beinhaltet	8.718,27 €	-	1.740,00 €	10.458,27 €
+ Pemetrexed		18.764,86 €	-	1.740,00 €	20.504,86 €
<b>Gesamt</b>		<b>27.483,13 €</b>	-	<b>3.480,00 €</b>	<b>30.963,13 €</b>
Carboplatin		8.718,27 €	-	1.740,00 €	10.458,27 €
nab-Paclitaxel		42.545,09 €	-	5.220,00 €	47.765,09 €
<b>Gesamt</b>		<b>51.263,36 €</b>	-	<b>6.960,00 €</b>	<b>58.223,36 €</b>
<i>Gemcitabin oder Vinorelbin</i>					
Gemcitabin	Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) der ersten oder zweiten Generation beinhaltet und die keine T790M Mutation aufweisen oder deren vorausgegangene Therapie einen EGFR-TKI der	6.998,94 €	-	3.900,00 €	10.898,94 €
Vinorelbin		7.498,75 € - 9.137,30 €	-	5.210,00 €	12.708,75 € - 14.347,30 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	dritten Generation beinhaltete				
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>Abkürzungen: EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), Exon-19-Deletion: aktivierende Exon-19-Deletionssmutationen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, kg: Kilogramm, KOF: Körperoberfläche, L858R: aktivierende Exon-21-Substitutionsmutationen, NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>					

Die in Tabelle 3-29 dargestellten Jahrestherapiekosten für die GKV basieren auf der Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die Zahl der GKV-Patienten wird auf insgesamt 469-2.282 Patienten geschätzt. Amivantamab ist grundsätzlich unter Berücksichtigung der Zulassung für alle Patienten in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

### Kontraindikationen gemäß Fachinformation

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Rybrevant® kontraindiziert (1).

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt werden. Der Anteil der stationär versorgten Patienten ist hingegen nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich ist.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da zum aktuellen Zeitpunkt eine zuverlässige Schätzung zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen nicht möglich ist, können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

#### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien bzw. diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den aktuellen Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 01.12.2024. Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2021 bei Dosierungen abhängig vom KG oder der KOF. Die Angaben zum Versorgungsanteil unterliegen der unternehmenseigenen Schätzung.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]. 2024.
2. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [Stand: 27. März 2023]. 2023.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation Tagrisso® 40 mg Filmtabletten Tagrisso® 80 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024]. 2024.
4. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq® 840 mg/1200 mg [Stand: Februar 2024]. 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RETFusion-positiv, nach Platinbasierter Chemo- und/oder Immuntherapie). 2021.
7. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Vinorelbin Accord 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2023]. 2023.
8. AqVida GmbH. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023]. 2023.
9. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel) [Stand: Oktober 2023]. 2023.
10. TEVA GmbH. Fachinformation Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2022]. 2022.
11. ratiopharm GmbH. Fachinformation Pazehir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Paclitaxel) [Stand: März 2022]. 2022.
12. Accord Healthcare S.L.U. Fachinformation Pemetrexed Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed-Dinatrium) [Stand: September 2023]. 2023.
13. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0, Stand 01.12.2024 2024 [01.12.2024]. [https://www.cgm.com/deu\\_de/produkte/apotheke/lauer-taxe.html](https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxe.html).
14. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Spitzenverband. Schiedsspruch | 2 AP 44-22 2022.
15. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 2022.

16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) 2022* [05.12.2024]. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
17. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. *NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021*. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(3):254-66.
18. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
19. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. *Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up"*. Ann Oncol. 2019;30(5):863-70.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zu einer qualitätsgesicherten Anwendung von Rybrevant® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen (1).

Die Behandlung mit Rybrevant soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln eingeleitet und überwacht werden. Rybrevant soll von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Ausrüstung und Unterstützung hat, um im Falle des Auftretens von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions*, IRRs) handeln zu können.

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Wird in einer Plasmaprobe keine Mutation nachgewiesen, soll Tumorgewebe getestet werden, sofern es in ausreichender Menge und Qualität zur Verfügung steht, da ein Plasmatest möglicherweise falsch negative Ergebnisse liefert. Die Testung kann jederzeit nach der Erstdiagnose bis zum Beginn der Therapie durchgeführt werden; die Testung muss nicht wiederholt werden, sobald der EGFR-Mutationsstatus einmal bestimmt wurde.

#### **Dosierung**

Um das Risiko des Auftretens von IRRs unter Rybrevant zu reduzieren, soll Prämedikation verabreicht werden.

#### ***Alle 3 Wochen***

Die empfohlenen Dosierungen von Rybrevant bei Anwendung in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sind in Tabelle 3-30 angegeben.

Tabelle 3-30: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn <sup>a</sup>	Rybrevant-Dosis	Schema	Anzahl der Durchstechflaschen
Unter 80 kg	1.400 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2</li> <li>• Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1</li> </ul>	4
	1.750 mg	Alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 7	5
80 kg oder mehr	1.750 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2</li> <li>• Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1</li> </ul>	5
	2.100 mg	Alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 7	6

a: Dosisanpassungen bei nachfolgenden Änderungen des Körpergewichts sind nicht erforderlich.

Bei Anwendung in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed soll Rybrevant nach Carboplatin und Pemetrexed in folgender Reihenfolge angewendet werden: Pemetrexed, Carboplatin und dann Rybrevant.

**Alle 2 Wochen**

Die empfohlenen Dosierungen von Rybrevant als Monotherapie oder in Kombination mit Lazertinib sind in Tabelle 3-31 aufgeführt.

Tabelle 3-31: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn <sup>a</sup>	Rybrevant-Dosis	Schema	Anzahl der 350 mg/7 ml-Rybrevant-Durchstechflaschen
Unter 80 kg	1.050 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2</li> <li>• Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1</li> </ul>	3
		Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5	
80 kg oder mehr	1.400 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2</li> <li>• Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1</li> </ul>	4
		Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5	

a: Dosisanpassungen bei nachfolgenden Änderungen des Körpergewichts sind nicht erforderlich.

Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib wird empfohlen, Rybrevant zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Lazertinib anzuwenden, wenn es am selben Tag angewendet wird.

**Dauer der Behandlung**

Es wird empfohlen, die Behandlung der Patienten mit Rybrevant bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität fortzuführen.

**Ausgelassene Dosis**

Wurde eine geplante Dosis versäumt, soll die Dosis so bald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

**Dosisänderungen**

Bei Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 ist die Anwendung so lange zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad  $\leq 1$  oder Ausgangszustand abklingt. Bei einer Unterbrechung von 7 Tagen oder weniger ist die Anwendung mit der bisherigen Dosis fortzusetzen. Dauert eine Unterbrechung länger als 7 Tage, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosis gemäß Tabelle 3 wieder zu beginnen. Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib siehe Lazertinib Fachinformation für Informationen zu Dosisänderungen.

Tabelle 3-32: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosis, bei der die Nebenwirkung aufgetreten ist	Dosis nach 1. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen	Dosis nach 2. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen	Nach 3. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen
1.050 mg	700 mg	350 mg	Rybrevant absetzen
1.400 mg	1.050 mg	700 mg	
1.750 mg	1.400 mg	1.050 mg	
2.100 mg	1.750 mg	1.400 mg	

*Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion*

Die Infusion soll bei den ersten Anzeichen einer IRR unterbrochen werden. Zusätzliche unterstützende Arzneimittel (z. B. zusätzliche Glukokortikoide, Antihistaminika, Antipyretika und Antiemetika) sollen je nach klinischer Indikation angewendet werden.

- Grad 1-3 (leicht bis schwer): Nach Abklingen der Symptome wird die Infusion mit 50% der vorherigen Geschwindigkeit fortgesetzt. Wenn keine zusätzlichen Symptome auftreten, kann die Geschwindigkeit entsprechend der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit erhöht werden. Begleitmedikation soll mit der nächsten Dosis angewendet werden (einschließlich Dexamethason (20 mg) oder Äquivalent).
- Wiederholt Grad 3 oder Grad 4 (lebensbedrohlich): Rybrevant dauerhaft absetzen.

*Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib*

Bei Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhalten, sollte zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung zur Vermeidung von VTE-Ereignissen eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden. Entsprechend der klinischen Leitlinien sollten Patienten prophylaktisch entweder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (*low-molecular weight heparin*, LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Bei VTE-Ereignissen im Zusammenhang mit klinischer Instabilität (z. B. respiratorische Insuffizienz oder kardiale Dysfunktion) sollte die Behandlung mit beiden Arzneimitteln unterbrochen werden, bis der Patient klinisch stabil ist. Danach können beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder gestartet werden. Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation sollte Rybrevant abgesetzt werden. Die Behandlung mit Lazertinib kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

### *Haut- und Nagelreaktionen*

Die Patienten sollten angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Rybrevant-Therapie nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen. Für trockene Stellen wird eine alkoholfreie, emollientienhaltige Hautpflegecreme empfohlen. Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion Grad 1-2 entwickelt, soll eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden; wenn nach 2 Wochen keine Besserung eintritt, soll bei persistierendem Hautausschlag Grad 2 eine Dosisreduktion erwogen werden. Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion Grad 3 entwickelt, soll eine unterstützende Behandlung eingeleitet und eine Unterbrechung der Anwendung von Rybrevant in Erwägung gezogen werden, bis die Nebenwirkung nachlässt. Sobald die Haut- oder Nagelreaktion auf  $\leq$  Grad 2 abgeklungen ist, soll die Behandlung mit Rybrevant mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn der Patient Hautreaktionen Grad 4 entwickelt, muss Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden.

### *Interstitielle Lungenerkrankung*

Rybrevant sollte ausgesetzt werden, wenn der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) besteht. Wenn bei einem Patienten eine ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) bestätigt werden, muss Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden.

### ***Empfohlene Begleitmedikation***

Vor der Erstinfusion (Woche 1, Tage 1 und 2) sollen Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von IRRs zu reduzieren. Bei den anschließenden Dosen ist die Gabe von Antihistaminika und Antipyretika erforderlich. Bei längerer Dosisunterbrechung sind auch Glukokortikoide erneut einzusetzen. Antiemetika sind nach Bedarf anzuwenden.

Tabelle 3-33: Dosierungsschema der Prämedikation

Prämedikation	Dosis	Art der Anwendung	Empfohlenes Dosierungsfenster vor der Anwendung von Rybrevant
<b>Antihistaminikum*</b>	Diphenhydramin (25 bis 50 mg) oder Äquivalent	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
<b>Antipyretikum*</b>	Paracetamol/Acetaminophen (650 bis 1.000 mg)	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
<b>Glukokortikoid‡</b>	Dexamethason (20 mg) oder Äquivalent	intravenös	60 bis 120 Minuten
<b>Glukokortikoid<sup>+</sup></b>	Dexamethason (10 mg) oder Äquivalent	intravenös	45 bis 60 Minuten

\*: Bei allen Dosen erforderlich.  
‡: Erforderlich bei der ersten Dosis (Woche 1, Tag 1) oder bei der nächstfolgenden Dosis im Falle einer IRR.  
<sup>+</sup>: Erforderlich bei der zweiten Dosis (Woche 1, Tag 2); fakultativ bei den nachfolgenden Dosen.

## Besondere Patientengruppen

### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms keinen relevanten Einsatz von Amivantamab bei Kindern und Jugendlichen.

### *Ältere Patienten*

Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

### *Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine formalen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von Amivantamab bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde. Wenn mit der Behandlung begonnen wird, sollen die Patienten auf Nebenwirkungen überwacht und die Dosis entsprechend den oben genannten Empfehlungen angepasst werden.

### *Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine formalen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von Amivantamab bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde. Wenn mit der Behandlung begonnen wird, sollen die Patienten auf Nebenwirkungen überwacht und die Dosis entsprechend den oben genannten Empfehlungen angepasst werden.

### Art der Anwendung

Rybrevant ist zur intravenösen Anwendung. Es wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit steriler 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) angewendet. Bei der Anwendung von Rybrevant muss ein Inline-Filter verwendet werden.

### Infusionsgeschwindigkeiten

Nach Verdünnung ist die Infusion intravenös mit den in Tabelle 5 oder 6 unten angegebenen Infusionsgeschwindigkeiten zu verabreichen. Aufgrund der Häufigkeit von IRRs bei der ersten Dosis soll Amivantamab in Woche 1 und Woche 2 in eine periphere Vene infundiert werden; in den darauffolgenden Wochen kann die Infusion über einen zentralen Zugang erfolgen, wenn das Risiko einer IRR geringer ist. Es wird empfohlen, die erste Dosis so kurz wie möglich vor der Anwendung vorzubereiten, da so die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass die Infusion im Falle einer IRR abgeschlossen werden kann.

Tabelle 3-34: Infusionsgeschwindigkeiten für Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema

<b>Körpergewicht unter 80 kg</b>			
<b>Woche</b>	<b>Dosis (pro 250-ml-Beutel)</b>	<b>Anfängliche Infusions- geschwindigkeit</b>	<b>Anschließende Infusions- geschwindigkeit<sup>†</sup></b>
<b>Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)</b>			
Woche 1 <i>Tag 1</i>	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 <i>Tag 2</i>	1.050 mg	33 ml/Std.	50 ml/Std.
<b>Woche 2</b>	1.400 mg	65 ml/Std.	
<b>Woche 3</b>	1.400 mg	85 ml/Std.	
<b>Woche 4</b>	1.400 mg	125 ml/Std.	
<b>Anschließende Wochen*</b>	1.750 mg	125 ml/Std.	
<b>Körpergewicht 80 kg oder mehr</b>			
<b>Woche</b>	<b>Dosis (pro 250-ml-Beutel)</b>	<b>Anfängliche Infusions- geschwindigkeit</b>	<b>Anschließende Infusions- geschwindigkeit<sup>†</sup></b>
<b>Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)</b>			
Woche 1 <i>Tag 1</i>	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 <i>Tag 2</i>	1.400 mg	25 ml/Std.	50 ml/Std.
<b>Woche 2</b>	1.750 mg	65 ml/Std.	
<b>Woche 3</b>	1.750 mg	85 ml/Std.	
<b>Woche 4</b>	1.750 mg	125 ml/Std.	
<b>Anschließende Wochen*</b>	2.100 mg	125 ml/Std.	

\*: Nach Woche 7 werden die Patienten alle 3 Wochen behandelt.  
<sup>†</sup>: Treten keine IRRs auf, wird die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit nach 2 Stunden auf die anschließende Infusionsgeschwindigkeit erhöht.

Tabelle 3-35: Infusionsgeschwindigkeiten für Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema

<b>Körpergewicht unter 80 kg</b>			
<b>Woche</b>	<b>Dosis (pro 250-ml-Beutel)</b>	<b>Anfängliche Infusions- geschwindigkeit</b>	<b>Anschließende Infusions- geschwindigkeit‡</b>
<b>Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)</b>			
Woche 1 <i>Tag 1</i>	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 <i>Tag 2</i>	700 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
<b>Woche 2</b>	1.050 mg	85 ml/Std.	
<b>Anschließende Wochen*</b>	1.050 mg	125 ml/Std.	
<b>Körpergewicht 80 kg oder mehr</b>			
<b>Woche</b>	<b>Dosis (pro 250-ml-Beutel)</b>	<b>Anfängliche Infusions- geschwindigkeit</b>	<b>Anschließende Infusions- geschwindigkeit‡</b>
<b>Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)</b>			
Woche 1 <i>Tag 1</i>	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 <i>Tag 2</i>	1.050 mg	35 ml/Std.	50 ml/Std.
<b>Woche 2</b>	1.400 mg	65 ml/Std.	
<b>Woche 3</b>	1.400 mg	85 ml/Std.	
<b>Anschließende Wochen*</b>	1.400 mg	125 ml/Std.	
*: Nach Woche 5 werden die Patienten alle 2 Wochen behandelt.			
‡: Treten keine IRRs auf, wird die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit nach 2 Stunden auf die anschließende Infusionsgeschwindigkeit erhöht.			

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*****Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

***Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion***

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions*, IRRs) traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, häufig auf.

Vor der ersten Infusion (Woche 1) sollen Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von IRRs zu reduzieren. Bei den anschließenden Dosen sollen Antihistaminika und Antipyretika angewendet werden. Bei der ersten Infusion in Woche 1 soll die Infusionsdosis auf die Tage 1 und 2 aufgeteilt werden.

Die Patienten sollen in einer Umgebung behandelt werden, die über eine angemessene medizinische Ausrüstung und Unterstützung zur Behandlung von IRRs verfügt. Die Infusionen sind bei den ersten Anzeichen einer IRR jeglichen Schweregrades zu unterbrechen und entsprechende Arzneimittel nach Unterbrechung der Infusion entsprechend dem klinischen Befund anzuwenden. Nach Abklingen der Symptome sollte die Infusion mit 50% der vorherigen Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Bei wiederholtem Auftreten von IRRs Grad 3 oder 4 soll Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden.

### ***Interstitielle Lungenerkrankung***

Interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis), darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollen auf Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber), überwacht werden. Wenn Symptome auftreten, soll die Behandlung mit Rybrevant unterbrochen werden, bis diese Symptome untersucht worden sind. Bei Verdacht auf ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen soll eine Beurteilung durchgeführt und gegebenenfalls eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Rybrevant soll bei Patienten mit bestätigter ILD oder ILD-ähnlichen Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt werden.

### ***Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib***

Bei Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten, wurden VTE-Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE), darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, berichtet. Entsprechend der klinischen Leitlinien sollten Patienten prophylaktisch entweder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Anzeichen und Symptome von VTE-Ereignissen sollten überwacht werden. Patienten mit VTE-Ereignissen sollten entsprechend der klinischen Indikation mittels Antikoagulation behandelt werden. Bei VTE-Ereignissen im Zusammenhang mit klinischer Instabilität sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient klinisch stabil ist. Danach können beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder gestartet werden.

Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation sollte Rybrevant abgesetzt werden. Die Behandlung mit Lazertinib kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

### ***Haut- und Nagelreaktionen***

Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform), Juckreiz und trockene Haut traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, auf. Die Patienten sollen angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Rybrevant-Therapie nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen. Schutzkleidung und die Verwendung von UVA/UVB-Breitband-Sonnenschutzmitteln sind empfehlenswert. Für trockene Stellen wird eine alkoholfreie, emollientienhaltige Hautpflegecreme empfohlen. Ein prophylaktischer Ansatz zur Prävention von Ausschlag sollte in Betracht gezogen werden.

Dies beinhaltet die Einleitung einer prophylaktischen Therapie mit einem oralen Antibiotikum (z. B. 100 mg Doxycyclin oder Minocyclin, zweimal täglich) ab Tag 1 für die ersten 12 Wochen der Behandlung und nach Abschluss der oralen Antibiotikatherapie eine topische antibiotische Lotion (z. B. Clindamycin 1%) auf der Kopfhaut für die darauffolgenden 9 Monate der Behandlung. Zudem wird empfohlen, eine nicht-komedogene Hautfeuchtigkeitscreme im Gesicht und am ganzen Körper (außer der Kopfhaut) und Chlorhexidin-Lösung zum Waschen von Händen und Füßen ab Tag 1 für die ersten 12 Monate der Behandlung anzuwenden.

Es wird empfohlen, zum Zeitpunkt der ersten Dosis Rezepte für topische und/oder orale Antibiotika und topische Kortikosteroide bereit zu halten, um Verzögerungen bei der reaktiven Behandlung zu minimieren, falls trotz prophylaktischer Behandlung Ausschlag auftritt. Wenn Hautreaktionen auftreten, sollen topische Kortikosteroide und topische und/oder orale Antibiotika angewendet werden. Bei Nebenwirkungen Grad 3 oder Grad 2, die schlecht toleriert werden, sollen auch systemische Antibiotika und orale Steroide angewendet werden. Patienten mit schwerem Ausschlag, der ein atypisches Aussehen oder eine atypische Verteilung aufweist oder bei dem innerhalb von 2 Wochen keine Besserung eintritt, sollen umgehend an einen Dermatologen überwiesen werden. Je nach Schweregrad sollte die Dosis von Rybrevant reduziert, unterbrochen oder Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden.

Über toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurde berichtet. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll abgebrochen werden, wenn eine TEN bestätigt ist.

### ***Augenerkrankungen***

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis, traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, auf. Patienten mit sich verschlechternder Augensymptomatik sollen umgehend an einen Ophthalmologen überwiesen werden und keine Kontaktlinsen tragen, bis die Symptome beurteilt wurden.

### ***Natriumgehalt***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dieses Arzneimittel kann in 0,9 %iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) verdünnt werden. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die renale Ausscheidung sowie die enzymatische Metabolisierung in der Leber sind als wesentliche Eliminationswege von intaktem Amivantamab unwahrscheinlich, da es sich um einen monoklonalen IgG1-Antikörper handelt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Amivantamab beeinträchtigen. Aufgrund der hohen Affinität zu einem einzigartigen Epitop auf EGFR und MET ist nicht davon auszugehen, dass Amivantamab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme beeinflusst.

***Impfstoffe***

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten vor, die mit Amivantamab behandelt werden. Vermeiden Sie die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Amivantamab.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Amivantamab und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

***Schwangerschaft***

Es liegen keine Humandaten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Amivantamab während der Schwangerschaft vor. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt, um arzneimittelassoziierte Risiken zu bestimmen. Die Anwendung von EGFR- und MET-Inhibitormolekülen bei trächtigen Tieren führte zu einer erhöhten Inzidenz an embryofetalen Entwicklungsstörungen, embryonaler Sterblichkeit und Aborten. Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Ergebnisse im Tiermodell könnte Amivantamab daher zu einer Schädigung des Fetus führen, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Amivantamab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt. Wenn die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, muss sie über das mögliche Risiko für den Fetus aufgeklärt werden.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Amivantamab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über und fallen kurz darauf auf einen niedrigen Spiegel ab. Während dieser kurzen Zeit unmittelbar nach der Geburt kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden, auch wenn die IgGs wahrscheinlich im Magen-Darm-Trakt des gestillten Kindes abgebaut und nicht resorbiert werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Amivantamab-Therapie unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden muss.

***Fertilität***

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Amivantamab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht untersucht.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Rybrevant kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn bei Patienten behandlungsbedingte Symptome einschließlich Nebenwirkungen in Bezug auf die Sehkraft auftreten, die ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, wird von Fahren und Bedienen von Maschinen bis zum Abklingen der Nebenwirkung abgeraten.

## **Nebenwirkungen**

### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

In klinischen Studien zu Amivantamab als Monotherapie (N = 380) waren die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (76%), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) (67%), Nageltoxizität (47%), Hypoalbuminämie (31%), Ödeme (26%), Ermüdung/Fatigue (26%), Stomatitis (24%), Übelkeit (23%) und Obstipation (23%). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten ILD (1,3%), IRRs (1,1%) und Ausschlag (1,1%). Bei drei Prozent der Patienten wurde Rybrevant aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren IRRs (1,1%), ILD (0,5%) und Nageltoxizität (0,5%).

### ***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Tabelle 3-36 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab als Monotherapie erhielten.

Die Daten basieren auf der Anwendung von Amivantamab bei 380 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie. Die Patienten erhielten 1.050 mg Amivantamab (bei Patienten <80 kg) oder 1.400 mg Amivantamab (bei Patienten ≥80 kg). Die Exposition gegenüber Amivantamab betrug im Median 4,1 Monate (Spanne: 0,0 bis 39,7 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt. Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-36: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab als Monotherapie erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Hypoalbuminämie*	Sehr häufig	31	2 <sup>†</sup>
Appetit vermindert		16	0,5 <sup>†</sup>
Hypokalzämie		10	0,3 <sup>†</sup>
Hypokaliämie	Häufig	9	2
Hypomagnesiämie		8	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Schwindelgefühl*	Sehr häufig	13	0,3 <sup>†</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>			
Sehverschlechterung*	Häufig	3	0
Wimpernwachstum*		1	0
sonstige Augenerkrankungen*		6	0
Keratitis	Gelegentlich	0,5	0
Uveitis		0,3	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
interstitielle Lungenerkrankung*	Häufig	3	0,5 <sup>†</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Diarrhö	Sehr häufig	11	2 <sup>†</sup>
Stomatitis*		24	0,5 <sup>†</sup>
Übelkeit		23	0,5 <sup>†</sup>
Obstipation		23	0
Erbrechen		12	0,5 <sup>†</sup>
Abdominalschmerz*	Häufig	9	0,8 <sup>†</sup>
Hämorrhoiden		3,7	0
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	15	2
Aspartataminotransferase erhöht		13	1
alkalische Phosphatase im Blut erhöht		12	0,5 <sup>†</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			
Ausschlag*	Sehr häufig	76	3 <sup>†</sup>
Nageltoxizität*		47	2 <sup>†</sup>
trockene Haut*		19	0
Pruritus		18	0
toxische epidermale Nekrolyse	Gelegentlich	0,3	0,3 <sup>†</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>			
Myalgie	Sehr häufig	11	0,3 <sup>†</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Ödem*	Sehr häufig	26	0,8 <sup>†</sup>
Ermüdung/Fatigue*		26	0,8 <sup>†</sup>
Fieber		11	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	67	2
*: Zusammengefasste Begriffe			
†: Nur Grad-3-Nebenwirkungen			

### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

In klinischen Studien zu Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (N = 301) waren die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (83%), Neutropenie (57%), Nageltoxizität (53%), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) (51%), Ermüdung/Fatigue (43%), Stomatitis (39%), Übelkeit (43%), Thrombozytopenie (40%), Obstipation (40%), Ödeme (40%), verminderter Appetit (33%), Hypoalbuminämie (32%), erhöhte Alaninaminotransferase (26%), erhöhte Aspartataminotransferase (23%), Erbrechen (22%) und Hypokaliämie (20%). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten Ausschlag (2,7%), venöse Thromboembolie (2,3%), Thrombozytopenie (2,3%) und ILD (2,0%). Bei acht Prozent der Patienten wurde Rybrevant aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren IRRs (2,7%), Ausschlag (2,3%), ILD (2,3%) und Nageltoxizität (1,0%).

Tabelle 3-37 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Chemotherapie erhielten.

Die Daten basieren auf der Anwendung von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed bei 301 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Patienten erhielten 1.400 mg Amivantamab (bei Patienten <80 kg) oder 1.750 mg Amivantamab (bei Patienten  $\geq$ 80 kg) wöchentlich über 4 Wochen. Ab Woche 7 erhielten die Patienten 1.750 mg Amivantamab (bei Patienten <80 kg) oder 2.100 mg Amivantamab (bei Patienten  $\geq$ 80 kg) alle 3 Wochen. Die Exposition gegenüber Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed betrug im Median 7,7 Monate (Spanne: 0,0 bis 28,1 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt. Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq$ 1/10); häufig ( $\geq$ 1/100, <1/10); gelegentlich ( $\geq$ 1/1.000, <1/100); selten ( $\geq$ 1/10.000, <1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-37: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
Neutropenie	Sehr häufig	57	39
Thrombozytopenie		40	12
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Appetit vermindert	Sehr häufig	33	1,3
Hypoalbuminämie*		32	3,7
Hypokaliämie		20	6,6
Hypomagnesiämie		13	1,3
Hypokalzämie		12	1,0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Schwindelgefühl*	Häufig	10	0,3
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
Venöse Thromboembolie*	Sehr häufig	14	3,0
<b>Augenerkrankungen</b>			
Sonstige Augenerkrankungen*	Häufig	7,3	0
Sehverschlechterung*		3,0	0
Wimpernwachstum	Gelegentlich	0,3	0
Keratitis		0,3	0
Uveitis		0,3	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
interstitielle Lungenerkrankung*	Häufig	2,3	1,7
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Übelkeit	Sehr häufig	43	1,0
Obstipation		40	0,3
Stomatitis*		39	3,0
Erbrechen		22	2,0
Diarrhö		19	2,3
Abdominalschmerz*	Häufig	11	0,3
Hämorrhoiden		9,3	0,7
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	26	4,3
Aspartataminotransferase erhöht		23	0,7
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	10	0,3
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			
Ausschlag*	Sehr häufig	83	14
Nageltoxizität*		53	4,3
trockene Haut*		16	0
Pruritus		10	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Myalgie	Häufig	5,0	0,7
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Ermüdung/Fatigue*	Sehr häufig	43	4,7
Ödem*		40	1,3
Fieber		14	0

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	51	3,0
*: Zusammengefasste Begriffe			

### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

In klinischen Studien zu Amivantamab in Kombination mit Lazertinib (N = 421) waren die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (89%), Nageltoxizität (71%), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (63%), Hypoalbuminämie (48%), Hepatotoxizität (47%), Ödem (47%), Stomatitis (43%), venöse Thromboembolie (37%), Parästhesie (Lazertinib) (34%), Ermüdung/Fatigue (32%), Diarrhö (29%), Obstipation (29%), trockene Haut (26%), Pruritus (24%), verminderter Appetit (24%), Hypokalzämie (21%), Übelkeit (21%) und sonstige Augenerkrankungen (21%). Zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen zählten venöse Thromboembolie (11%), Pneumonie (4,0%), Ausschlag (3,1%), ILD/Pneumonitis (2,9%), Hepatotoxizität (2,4%), COVID-19 (2,4%) sowie IRRs und Pleuraerguss (2,1%). Bei dreiundzwanzig Prozent der Patienten wurde die Behandlung mit Rybrevant aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen von Rybrevant führten, waren Ausschlag (5,5%), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (4,5%), Nageltoxizität (3,6%), ILD (2,9%) und VTE (2,9%).

Tabelle 3-38 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhielten.

Die Daten basieren auf der Anwendung von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib bei 421 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Patienten erhielten Amivantamab in einer Dosis von 1.050 mg (bei Patienten <80 kg) oder 1.400 mg (bei Patienten ≥80 kg) einmal wöchentlich über 4 Wochen und danach alle 2 Wochen. Die mediane Exposition gegenüber der Studienbehandlung in der Amivantamab- und Lazertinib-Kombinationsgruppe betrug 18,5 Monate (Spanne: 0,2 bis 31,4 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt. Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-38: Nebenwirkungen von Amivantamab bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Hypoalbuminämie*	Sehr häufig	48	5
Appetit vermindert		24	1,0
Hypokalzämie		21	2,1
Hypokaliämie		14	3,1
Hypomagnesiämie		Häufig	5,0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Parästhesie*‡	Sehr häufig	34	1,7
Schwindelgefühl*		13	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
Venöse Thromboembolie*	Sehr häufig	37	11
<b>Augenerkrankungen</b>			
Sonstige Augenerkrankungen*	Sehr häufig	21	0,5
Sehverschlechterung*	Häufig	4,5	0
Keratitis		2,6	0,5
Wimpernwachstum*		1,9	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis*	Häufig	3,1	1,2
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Stomatitis*	Sehr häufig	43	2,4
Diarrhö		29	2,1
Obstipation		29	0
Übelkeit		21	1,2
Erbrechen		12	0,5
Abdominalschmerz*		11	0
Hämorrhoiden	Häufig	10	0,2
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
Hepatotoxizität†	Sehr häufig	47	9
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			
Ausschlag*	Sehr häufig	89	27
Nageltoxizität*		71	11
Trockene Haut*		26	1,0
Pruritus		24	0,5
Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom	Häufig	6	0,2
Urtikaria		1,2	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Muskelspasmen	Sehr häufig	17	0,5
Myalgie		13	0,7
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Ödem*	Sehr häufig	47	2,9
Ermüdung/Fatigue*		32	3,8
Fieber		12	0

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	63	6
*: Zusammengefasste Begriffe. ‡: Nur als UAW von Lazertinib bewertet. †: Zu den häufigsten Ereignissen gehörten erhöhte ALT (36 %), erhöhte AST (29 %) und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (12 %).			

### **Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen**

#### *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion*

Bei 67% der Patienten, die mit einer Amivantamab-Monotherapie behandelt wurden, traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Achtundneunzig Prozent der IRRs waren Grad 1-2. Neunundneunzig Prozent der IRRs traten bei der ersten Infusion auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 60 Minuten betrug und die Mehrheit innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftrat. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen gehören Schüttelfrost, Dyspnoe, Übelkeit, Flush, Beschwerden im Brustkorb und Erbrechen.

Bei 50% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden, traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Mehr als 94% der IRRs waren Grad 1-2. Die Mehrzahl der IRRs trat bei der ersten Infusion auf, wobei die Zeit bis zum Auftreten im Median 60 Minuten betrug (Spanne: 0 bis 7 Stunden) und die Mehrzahl innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftrat.

Nach einer längeren Dosisunterbrechung von mehr als 6 Wochen kann gelegentlich eine IRR bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Amivantamab auftreten.

Bei 63% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Vierundneunzig Prozent der IRRs waren Grad 1-2. Die Mehrzahl der IRRs trat bei der ersten Infusion auf, wobei die Zeit bis zum Auftreten im Median 1 Stunde betrug und die Mehrzahl innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftrat. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen gehören Schüttelfrost, Dyspnoe, Übelkeit, Flush, Beschwerden im Brustkorb und Erbrechen.

Nach einer längeren Dosisunterbrechung von mehr als 6 Wochen kann gelegentlich eine IRR bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Amivantamab auftreten.

### *Interstitielle Lungenerkrankung*

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Amivantamab sowie anderer EGFR-Inhibitoren berichtet. Eine interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis wurde bei 2,6% der Patienten, die mit einer Amivantamab-Monotherapie behandelt wurden, bei 2,3% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden und bei 3,1% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, darunter 1 Fall (0,2%) mit tödlichem Ausgang, berichtet. Patienten mit anamnestisch bekannter ILD, arzneimittelinduzierter ILD, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit Anzeichen einer klinisch aktiven ILD wurden von der klinischen Studie ausgeschlossen.

### *Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib*

Bei 37% der 421 Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten, wurden VTE-Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) berichtet. Die meisten Ereignisse waren Grad 1 oder 2, wobei Ereignisse Grad 3–4 bei 11% und Ereignisse mit tödlichem Ausgang bei 0,5% der Patienten auftraten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten. Informationen zur prophylaktischen Antikoagulation und der Behandlung von VTE-Ereignissen sind den Abschnitten 4.2 und 4.4 zu entnehmen. Bei Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines VTE-Ereignisses 84 Tage. VTE-Ereignisse führten bei 2,9% der Patienten zum Absetzen der Behandlung mit Rybrevant.

### *Haut- und Nagelreaktionen*

Bei 76% der Patienten, die mit Amivantamab als Monotherapie behandelt wurden, traten Ausschlag (einschließlich akneiformer Dermatitis), Juckreiz und trockene Haut auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wohingegen bei 3% der Patienten Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen von Amivantamab führte, trat bei 0,3% der Patienten auf. Der Ausschlag trat in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 14 Tage betrug. Bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, trat Nageltoxizität auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wohingegen bei 1,8% der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat.

Bei 83% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden, trat Ausschlag (einschließlich akneiformer Dermatitis) auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wohingegen bei 14% der Patienten ein Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen von Amivantamab führte, trat bei 2,3% der Patienten auf. Der Ausschlag trat in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 14 Tage betrug. Bei Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden, trat Nageltoxizität auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wohingegen bei 4,3% der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat.

Bei 89% der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, trat Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform) auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wohingegen bei 27% der Patienten ein Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen der Behandlung mit Amivantamab führte, trat bei 5,5% der Patienten auf. Der Ausschlag trat in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 14 Tage betrug. Bei Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, trat Nageltoxizität auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wohingegen bei 11% der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat.

### *Augenerkrankungen*

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (0,5%), traten bei 9% der Patienten auf, die mit Amivantamab als Monotherapie behandelt wurden. Zu den weiteren gemeldeten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung und sonstige Augenerkrankungen. Alle Ereignisse waren Grad 1-2 zuzuordnen.

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (0,3%), traten bei 11% der mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelten Patienten auf. Zu den weiteren gemeldeten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung, Uveitis und sonstige Augenerkrankungen. Alle Ereignisse waren Grad 1-2 zuzuordnen.

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (2,6%) traten bei Patienten auf, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden. Zu den weiteren gemeldeten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung und sonstige Augenerkrankungen. Die meisten Ereignisse waren Grad 1–2.

### *Andere besondere Patientengruppen*

#### *Ältere Patienten*

Es liegen begrenzt klinische Daten für Amivantamab bei Patienten ab 75 Jahren vor. Insgesamt wurde kein Unterschied hinsichtlich der Sicherheit zwischen Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren und Patienten  $< 65$  Jahren festgestellt.

#### *Immunogenität*

Wie bei allen therapeutisch angewendeten Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. In klinischen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC wurden 4 von 1.862 Patienten (0,2%), die mit Rybrevant behandelt und auf das Vorliegen von Antikörpern gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADA) untersucht werden konnten, positiv auf behandlungsbedingte Anti-Amivantamab-Antikörper getestet. Es gab keine Hinweise auf Änderungen in Bezug auf die Pharmakokinetik oder das Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil aufgrund von Anti-Amivantamab-Antikörpern.

## **Überdosierung**

In einer klinischen Studie, bei der Patienten Dosen bis zu 2.100 mg intravenös erhielten, wurde keine maximal verträgliche Dosis ermittelt. Es ist kein spezifisches Antidot für eine Amivantamab-Überdosierung bekannt. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung mit Rybrevant abgebrochen werden. Der Patient soll auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden. Adäquate allgemein supportive Maßnahmen sollen umgehend eingeleitet werden, bis die klinische Toxizität nachgelassen oder sich vollständig zurückgebildet hat.

## **Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unten aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Nach Zubereitung der Infusionslösung: Die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung wurde über einen Zeitraum von 10 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und Raumlicht nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

## **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Bereiten Sie die Lösung für die i.v. Infusion unter Anwendung aseptischer Techniken wie folgt vor:

### ***Vorbereitung***

- Bestimmen Sie die erforderliche Dosis und die Anzahl der benötigten Rybrevant-Durchstechflaschen auf Basis des Ausgangsgewichts des Patienten. Eine Durchstechflasche enthält 350 mg Amivantamab.
- Beim 2-wöchigen Dosierungsschema erhalten Patienten <80 kg 1.050 mg und Patienten ≥80 kg 1.400 mg einmal wöchentlich für insgesamt 4 Dosen, dann beginnend in Woche 5 alle 2 Wochen.
- Beim 3-wöchigen Dosierungsschema erhalten Patienten <80 kg 1.400 mg einmal wöchentlich für insgesamt 4 Dosen, dann beginnend in Woche 7 alle 3 Wochen 1.750 mg, und Patienten ≥80 kg 1.750 mg einmal wöchentlich für insgesamt 4 Dosen, dann beginnend in Woche 7 alle 3 Wochen 2.100 mg.
- Prüfen Sie, ob die Rybrevant-Lösung farblos bis hellgelb ist. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel vorhanden sind.

- Dem 250-ml-Infusionsbeutel ist die Menge an 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) zu entnehmen und anschließend zu verwerfen, die dem erforderlichen Volumen der Rybrevant-Lösung entspricht, die hinzugefügt wird (für jede Durchstechflasche ist 7 ml Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu verwerfen). Die Infusionsbeutel müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder einem Polyolefin-Gemisch (PP+PE) bestehen.
- Entnehmen Sie aus jeder benötigten Durchstechflasche 7 ml Rybrevant und geben Sie es in den Infusionsbeutel. Jede Durchstechflasche ist mit 0,5 ml überfüllt, um zu gewährleisten, dass ein ausreichendes Volumen entnommen werden kann. Das endgültige Volumen im Infusionsbeutel soll 250 ml betragen. Verwerfen Sie den nicht verwendeten Teil, der sich noch in der Durchstechflasche befindet.
- Drehen Sie den Beutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Unterziehen Sie das Produkt vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikelbildung und Verfärbung. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel vorhanden sind.

### **Anwendung**

- Verabreichen Sie die verdünnte Lösung als intravenöse Infusion mit einem Infusionsset, das mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht-pyrogenen Inline-Filter aus Polyethersulfon (PES) mit geringer Proteinbindung (Porengröße 0,22 oder 0,2 µm) ausgestattet ist. Infusionssets müssen entweder aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE bestehen.
- Das Infusionsset mit Filter muss vor Beginn jeder Rybrevant-Infusion entweder mit 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchloridlösung vorgefüllt werden.
- Infundieren Sie Rybrevant nicht gleichzeitig mit anderen Substanzen über denselben intravenösen Zugang.
- Die verdünnte Lösung soll innerhalb von 10 Stunden (einschließlich Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) und Raumlicht angewendet werden.
- Aufgrund der Häufigkeit von IRRs bei der ersten Dosis soll Amivantamab in Woche 1 und Woche 2 in eine periphere Vene infundiert werden; in den darauffolgenden Wochen kann die Infusion über einen zentralen Zugang erfolgen, wenn das Risiko einer IRR geringer ist.

### **Entsorgung**

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel, das nicht innerhalb von 10 Stunden angewendet wird, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Anforderungen beziehen sich auf den Annex II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Bedingungen des Inverkehrbringens als Teil der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (2).

Anforderungen gemäß Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

- Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung

Anforderungen gemäß Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen):

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]
- Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für das zu bewertende Arzneimittel liegt kein Annex IV vor (Stand Januar 2025).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben stammen aus dem Risk-Management-Plan (3) und beziehen sich auf die in Teil V Risk Minimization Measures angegebenen risikominimierenden Maßnahmen und Aktivitäten. Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter, wichtiger potenzieller und fehlender Risiken (siehe Tabelle 3-39).

Tabelle 3-39: Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Infusionsbedingte Reaktionen	<p><b>Routine risikominimierende Maßnahmen:</b>            Detaillierte Information/ Empfehlungen in den Abschnitten 4.2, 4.4, und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2, 3 und 4 der Gebrauchsinformation:            Empfehlungen: Anwendung von Rybrevant® in einem Setting mit angemessener medizinischer Ausrüstung und Unterstützung; Anwendung von Prämedikation; Aufteilung der initialen Infusionsdosis in Woche 1 auf 2 Tage; Infusionsgeschwindigkeiten für die Anwendung von Rybrevant®            Empfehlung hinsichtlich des IRR Management (z. B. Unterbrechung, Abbruch der Infusion, Anwendung von unterstützenden Arzneimitteln).            Patienten sollen Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren, wenn Sie Nebenwirkungen während der Infusion von Rybrevant® bemerken.            Verschreibungsstatus</p> <p><b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</b>            Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Venöse thrombo-embolische (VTE) Ereignisse	<p><b>Routine risikominimierende Maßnahmen:</b>            Detaillierte Information/ Empfehlungen in den Abschnitten 4.2, 4.4, und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation:            Empfehlung zur prophylaktischen Antikoagulation            Überwachung auf Anzeichen und Symptome von VTE-Ereignissen            Empfehlung zum Management von VTE-Ereignissen (Behandlung mit Antikoagulantien, Kriterien für die Behandlungsunterbrechung/das Absetzen der Behandlung)            Patienten mit Anzeichen oder Symptomen, die auf ein Blutgerinnsel in den Venen hindeuten, sollen ihren Arzt unverzüglich benachrichtigen            Verschreibungsstatus</p> <p><b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</b>            Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Hepatotoxizität	<p><b>Routine risikominimierende Maßnahmen:</b>            Detaillierte Beschreibung/ Information in dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation            Verschreibungsstatus</p> <p><b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</b>            Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine
Eingeschränkte Fertilität und embryofetale Toxizität	<p><b>Routine risikominimierende Maßnahmen:</b>            Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.6 und 5.3 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation:            Potenziell schädlichen Wirkung einer EGFR-Inhibition auf die embryofetale Entwicklung sowie Anleitung zur Vermeidung einer Schwangerschaft durch eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung.</p>	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Die Patientin ist angehalten, Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal über eine mögliche oder bestätigte Schwangerschaft vor und während der Behandlung mit Rybrevant® zu informieren. Verschreibungsstatus <b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</b> Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	
<b>Fehlende Informationen</b>		
keine		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 sowie 3.4.4 aufgeführten Angaben hinausgehen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben aus den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden Annex I (Fachinformation, Stand: Dezember 2024) (1), Annex II des EPARs (2) sowie dem aktuellen Risk-Management-Plan (Version 5.2) (3) entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]*. 2024.
2. Janssen-Cilag International NV. *European Public Assessment Report Amivantamab. Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2024.
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Rybrevant® (Amivantamab). Version 5.2 vom 30. Dezember 2024*. 2024.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-40 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-40 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-40: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

<b>Nummer</b>	<b>Bezeichnung der ärztlichen Leistung</b>	<b>Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)</b>	<b>Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)</b>
1	Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus	„Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant® muss der positive EGFR Mutationsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden“	ja
2	ILD-Prüfung	„Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) wurden bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen auf Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber), überwacht werden. Wenn Symptome auftreten, soll die Behandlung mit Rybrevant® unterbrochen werden, bis diese Symptome untersucht worden sind. Bei Verdacht auf ILD soll eine Beurteilung durchgeführt und gegebenenfalls eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Rybrevant® soll bei Patienten mit bestätigter ILD dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).“	ja
3	Überweisung an einen Augenarzt	„Patienten mit sich verschlechternder Augensymptomatik sollen umgehend an einen Ophthalmologen überwiesen werden und keine Kontaktlinsen tragen, bis die Symptome beurteilt wurden. Für Dosisanpassungen bei Augenerkrankungen Grad 3 oder 4, (siehe Abschnitt 4.2).“	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Aktueller Stand der Fachinformation: Dezember 2024 (1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-40, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-40 bei.*

Alle in Tabelle 3-40 genannten Leistungen sind im EBM abgebildet. Im Hinblick auf die besondere Relevanz der Identifizierung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Abrechnungsmöglichkeiten für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus dargelegt.

### **Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus**

Vor Beginn einer Therapie mit Amivantamab muss der positive EGFR-Mutationsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Zum Nachweis des Mutationsstatus kann neben Tumorgewebe auch Blutplasma verwendet werden (siehe Tabelle 3-40 Nr. 1 „EGFR-Mutationsstatus“). Die Abrechnung der Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus erfolgt auf Basis der tumorstadienunabhängigen Gebührenordnungspositionen (GOP) 19451, 19453, 19460 und 19461.

Bei der Diagnostik im Tumorgewebe (Test auf somatische Mutation) wird zwischen der gezielten Untersuchung einer somatischen genomischen Punktmutation (GOP 19451) und der Mutationssuche (GOP 19453) unterschieden. Der Nachweis einer Punktmutation kann durch die Methodik der quantitativen Polymerase-Kettenreaktion (qPCR) erfolgen, während die umfassende Mutationssuche durch die Methodik des Next Generation Sequencings (NGS) zu gewährleisten ist. Bei der Diagnostik mittels Blutplasma wird nicht nach der Anzahl der untersuchten Mutationen unterschieden und pauschal vergütet (GOP 19460 und 19461).

Der Nachweis oder Ausschluss von allen bekannten EGFR-aktivierenden Mutationen in den Exonen 18 bis 21 kann jedoch unter der GOP 19461 nicht kostendeckend erfolgen. Am Beispiel der Exon-20-Insertionsmutationen wurde es wissenschaftlich belegt, dass eine ausreichende Detektion therapierelevanter Mutationen im EGFR Gen nur durch die Methodik des NGS zu erreichen ist. (2, 3).

Aus diesem Grund reichen die in der GOP 19461 angesetzten 469,48 Euro nicht aus, um die tatsächlichen Kosten für eine NGS-Diagnostik zu decken. Daher ist die Testung mittels Flüssigbiopsie zur Indikationsstellung nach unserer Einschätzung derzeit nicht ausreichend und angemessen im EBM abgebildet und die GOP 19461 bedarf mit Blick auf die zwischenzeitlichen Entwicklungen und das Wirtschaftlichkeitsgebot einer Neukalkulation.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Stand der EBM-Version: 4. Quartal 2024 (4)

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus insbesondere in den Exonen 18 bis 21 ist im aktuell gültigen EBM abgebildet, bedarf mit Blick auf die zwischenzeitlichen Entwicklungen und das Wirtschaftlichkeitsgebot aber einer Neukalkulation.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab)* [Stand: Dezember 2024]. 2024.
2. Bauml JM, Viteri S, Minchom A, Bazhenova L, Ou S, Schaffer M, et al. *FP07.12 Underdiagnosis of EGFR Exon 20 Insertion Mutation Variants: Estimates from NGS-based Real-World Datasets*. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S208-S9.
3. Ihle MA, Heydt C, Schultheis AM, Stohr R, Haller F, Herold S, et al. *Multinational proficiency tests for EGFR exon 20 insertions reveal that the assay design matters*. *Sci Rep*. 2024;14(1):13069.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2024: *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2024* 2024 [03.12.2024]. <https://ebm.kbv.de/>.

### **3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben**

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-41 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend, da Amivantamab vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.

Tabelle 3-41: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nr.	Studien- titel	Name des Studien- registers /der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend.								
<b>Gesamt</b>								
<b>In Prozent (%)</b>								
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.