

# Amivantamab (NSCLC, vorbehandelt, Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A25-09

Version: 1.0

Stand: 28.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1989

DOI: 10.60584/A25-09

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Amivantamab (NSCLC, vorbehandelt, Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

22.01.2025

## Interne Projektnummer

A25-09

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-09>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amivantamab (NSCLC, vorbehandelt, Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-09>.

**Schlagwörter**

Amivantamab, Carboplatin, Pemetrexed, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

**Keywords**

Amivantamab, Carboplatin, Pemetrexed, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Sebastian Sohrab, Neudorfer Lungenpraxis

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Alina Reese
- Merlin Bittlinger
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Maximilian Kind
- Philip Kranz
- Ana Liberman
- Dominik Schierbaum

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Amivantamab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Amivantamab ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines Epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitors.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Amivantamab (in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.01.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Sohrab, Sebastian	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem

Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.14</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.15</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.16</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.17</b>

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed .....	I.6
Tabelle 3: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed .....	I.9
Tabelle 5: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Amivantamab (in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.01.2025 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit epidermalemem Wachstumsfaktor (EGFR) Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 0–1	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> <li>oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)</li> </ul>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS p.G12C, METex14, NTRK, ROS1 oder RET gerichtet in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen.

c. Beim EGFR-mutierten NSCLC handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb gemäß G-BA davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Abweichend vom G-BA definiert der pU 3 Fragestellungen, von denen 2 weitgehend die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen des G-BA abbilden. Die 3., zusätzliche Fragestellung des pU umfasst Patientinnen und Patienten, die eine T790M Mutation aufweisen, nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors der 1. oder 2. Generation. Der pU benennt für diese Fragestellung Osimertinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und umfasst die beiden in Tabelle 2 beschriebenen Fragestellungen. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Da für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

## **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU für keine der beiden Fragestellungen eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. In der zulassungs begründenden Studie MARIPOSA-2 erfolgte u. a. ein Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber einer Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed und damit gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2. Jedoch wurden in die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1 eingeschlossen. Dagegen umfasst Fragestellung 2 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2. Die Studie MARIPOSA-2 ist, übereinstimmend mit der Einschätzung des pU, für beide Fragestellungen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Der pU führt daher für Fragestellung 1 zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu RCTs für einen indirekten Vergleich durch. Er identifiziert auf Interventionsseite die Studie MARIPOSA-2 sowie auf Vergleichsseite die Studie ATTLAS. Der pU gibt im Dossier an, dass er keinen adjustierten indirekten Vergleich durchführen könne, da ihm keine individuellen Patientendaten vorlägen.

## **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für keine der beiden Fragestellungen der Nutzenbewertung eine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 0–1	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> <li>oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS p.G12C, METex14, NTRK, ROS1 oder RET gerichtet in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen.</p> <p>c. Beim EGFR-mutierten NSCLC handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb gemäß G-BA davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit epidermalemem Wachstumsfaktor (EGFR) Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 0–1	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> <li>oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)</li> </ul>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS p.G12C, METex14, NTRK, ROS1 oder RET gerichtet in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen.

c. Beim EGFR-mutierten NSCLC handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb gemäß G-BA davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Abweichend vom G-BA definiert der pU 3 Fragestellungen, von denen 2 weitgehend die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen des G-BA abbilden. Die 3., zusätzliche Fragestellung des pU umfasst Patientinnen und Patienten, die eine T790M Mutation aufweisen, nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors der 1. oder 2. Generation. Der pU benennt für diese Fragestellung Osimertinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und umfasst die beiden in Tabelle 4 beschriebenen Fragestellungen. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 3).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Amivantamab (Stand zum 27.11.2024)
- bibliografische Recherche zu Amivantamab (letzte Suche am 27.11.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Amivantamab (letzte Suche am 27.11.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Amivantamab (letzte Suche am 06.12.2024)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Amivantamab (letzte Suche am 10.02.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU für keine der beiden Fragestellungen eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. In der zulassungsbegründenden Studie MARIPOSA-2 [2] erfolgte u. a. ein Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber einer Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed und damit gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 2. Jedoch wurden in die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1 eingeschlossen. Dagegen umfasst Fragestellung 2 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2. Die Studie MARIPOSA-2 ist, übereinstimmend mit der Einschätzung des pU, für beide Fragestellungen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er für Fragestellung 1 zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu RCTs für einen adjustieren

indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator durch. Dabei identifiziert der pU für einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator Carboplatin + Pemetrexed auf Interventionsseite die Studie MARIPOSA-2 und auf Vergleichsseite die Studie ATLAS [3,4]. Der pU gibt im Dossier an, dass er keinen adjustierten indirekten Vergleich durchführen könne, da ihm keine individuellen Patientendaten vorlägen. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für einen indirekten Vergleich wurde verzichtet.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 0–1	Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> <li>oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS p.G12C, METex14, NTRK, ROS1 oder RET gerichtet in Betracht kommt. Es wird ferner davon ausgegangen, dass die Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen.  
c. Beim EGFR-mutierten NSCLC handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb gemäß G-BA davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht insofern der des pU, dass dieser für keine der 3 von ihm definierten Fragestellungen einen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Passaro A, Wang J, Wang Y 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. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117>.
3. Erratum: Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR- or ALK-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04). *J Clin Oncol* 2024; 42(22): 2725. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.01092>.
4. Park S, Kim TM, Han JY et al. Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR- or ALK-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04). *J Clin Oncol* 2024; 42(11): 1241-1251. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01891>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
amivantamab OR JNJ-61186372 OR CNTO-4424 [Other terms]

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
amivantamab* OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR JNJ-61186372 OR (CNTO 4424) OR CNTO4424 OR CNTO-4424

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

<b>Suchstrategie</b>
amivantamab, JNJ-61186372, JNJ61186372, CNTO-4424, CNTO4424 [Contain any of these terms]

## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk Management-Plans und dessen Umsetzung. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Rybrevant® zu berücksichtigen.*

*Rybrevant® ist indiziert:*

- in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.*
- in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).*
- in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.*
- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie.*

### **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

*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 3-12: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema

<b>Körpergewicht bei Behandlungsbeginn<sup>a</sup></b>	<b>Rybrevant-Dosis</b>	<b>Schema</b>	<b>Anzahl der Durchstechflaschen</b>
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 3-13: 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 3-32 wieder zu beginnen. Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib siehe Lazertinib Fachinformation für Informationen zu Dosisänderungen.*

Tabelle 3-14: 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	

### **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 (Immunglobulin G1) 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.*

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*

### **Weitere Hinweise**

*Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Rybrevant® zu beachten:*

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

- *Es ist nicht bekannt, ob Amivantamab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. 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.*
- *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.*
- *Rybrevant® kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (z. B. Schwindelgefühl, Ermüdung/Fatigue, Sehverschlechterung). Wenn bei Patienten behandlungsbedingte Symptome einschließlich Nebenwirkungen in Bezug auf die Sehkraft auftreten, die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, wird von Fahren und Bedienen von Maschinen bis zum Abklingen der Nebenwirkung abgeraten.*
- *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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf .....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	II.19
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten .....	II.19
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.20
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.2 Verbrauch .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten .....</b>	<b>II.25</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.28</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.31</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.32</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.33</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.20
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.28

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AUC	Area under the Curve
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
METex14	Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	neurotrophe Tyrosinkinase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Amivantamab [1]. Demnach wird Amivantamab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) angewendet.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 (Fragestellung 2).

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten keine Indikation zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen anaplastische Lymphomkinase (ALK), Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (BRAF), Exon20, Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) p.G12C, Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens (METex14), neurotrophe Tyrosinkinase (NTRK), Rearranged During Transfection (RET) oder C-ros Oncogene 1 (ROS1) gerichtet in Betracht kommt. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass es sich beim EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt.

Davon abweichend definiert der pU die Zielpopulation im Rahmen seiner Herleitung wie folgt:

- Patientengruppe A: Patientinnen und Patienten nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation und die eine T790M Mutation aufweisen und
- Patientengruppe B: Patientinnen und Patienten nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der 1. oder 2. Generation und die keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI der 3. Generation mit
  - ECOG-PS 0 oder 1 (Patientengruppe B1) oder
  - ECOG-PS 2 (Patientengruppe B2).

Die Angaben des pU zu Patientengruppe A, für die der pU Osimertinib als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, werden nachfolgend nicht dargestellt und nicht bewertet. Dies liegt darin begründet, dass gemäß den Hinweisen des G-BA davon ausgegangen wird, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed eine molekular stratifizierte Therapie gegen Exon20 nicht in Betracht kommt, mit Osimertinib für die Patientengruppe A des pU jedoch eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht.

Der pU definiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher und verweist auf die Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [2].

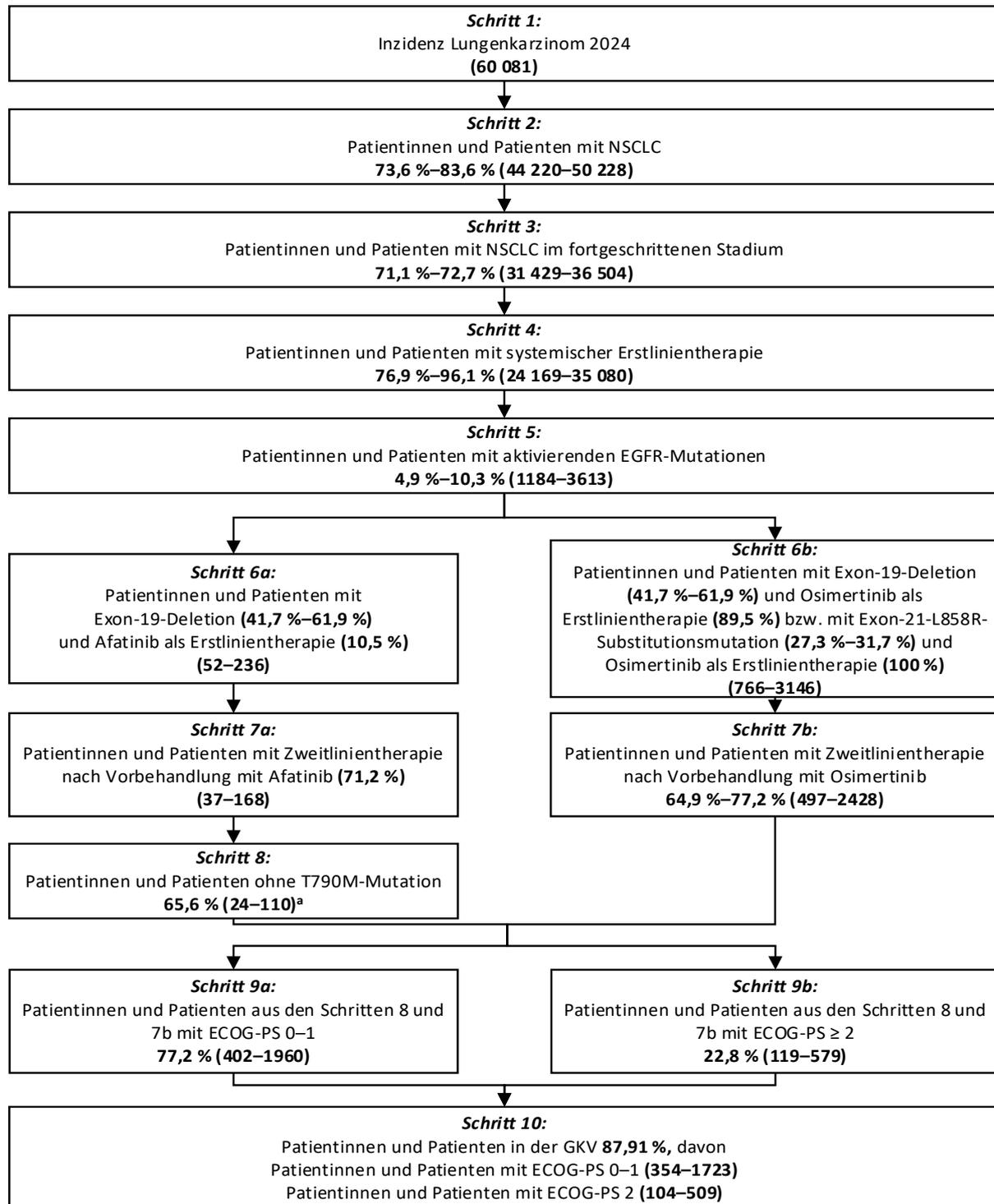
## **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Gemäß pU bedarf es für Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen, deren Erkrankung nach einer vorherigen Therapie mit einem EGFR-TKI fortgeschritten ist, wirksamer, zielgerichteter Therapieoptionen, da eine Effektivität bisheriger Therapien nicht hinreichend bzw. konsistent belegt sei.

## **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler

Wachstumsfaktorrezeptor; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

**Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024**

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2024. Hierzu zieht er die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) berichteten gesamten Fallzahlen der Frauen und Männer für die Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) bis C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), heran [3]. Basierend auf den Fallzahlen für die Jahre 2017 bis 2021 (Datenstand: 05.09.2024) berechnet der pU eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate in Höhe von 0,36 %. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate prognostiziert er eine Anzahl von 60 081 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2024 neu am Lungenkarzinom erkranken.

**Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU unter Verweis auf frühere Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten [4-6] eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Diese beruht sowohl in der Unter- als auch in der Obergrenze auf dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [7]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 44 220 bis 50 228 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

**Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium**

Der pU setzt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium eine Spanne von 71,1 % bis 72,7 % an. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 ermittelt der pU eine Spanne von 31 429 bis 36 504 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadium IIIB bis IV). Für die Herleitung der Spanne verweist er auf die Tragenden Gründe zum Beschluss von Trastuzumab deruxtecan aus dem Jahr 2024 in einem ähnlichen Anwendungsgebiet [4]. Den Tragenden Gründen [4] können die im Folgenden beschriebenen Teilschritte (Schritt 3a bis 3c) entnommen werden, aus denen sich die Anteilswerte der Spanne ergeben.

***Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose***

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium IV bei Erstdiagnose wird ein Anteilswert in Höhe von 46,63 % angesetzt [4]. Nähere Details zum Anteilswert sind der Dossierbewertung zu Durvalumab und Tremelimumab aus dem Jahr 2023 zu entnehmen (siehe dort Schritt 3: 46,6 %, Rundung auf 1 Nachkommastelle) [8].

***Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien I bis IIIB bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr***

Für die übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose ein NSCLC in den Stadien I bis IIIB aufweisen (100 % abzüglich der 46,63 % in Stadium IV aus Schritt 3a) wird –

mit Verweis auf Daten des Tumorregisters München – angenommen, dass davon 37,7 % eine Progression ins Stadium IV erleiden [4].

### ***Schritt 3c: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB und IIIC bei Erstdiagnose***

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium IIIB und IIIC bei Erstdiagnose wird ein Anteilswert in Höhe von 4,5 % bis 6,1 % angesetzt [4]. Nähere Details zu dieser Spanne sind der Dossierbewertung zu Cemiplimab aus dem Jahr 2023 zu entnehmen (siehe dort Schritt 3:  $12,3 \% \times 36,6 \% = \text{ca. } 4,5 \%$  bzw.  $16,8 \% \times 36,6 \% = \text{ca. } 6,1 \%$ ) [9].

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie setzt der pU auf Basis der Tragenden Gründe zu den Verfahren zu Selpercatinib (2021) und erneut Trastuzumab deruxtecán (2024) [4,6] eine Spanne von 76,9 % bis 96,1 % an. Der pU beschreibt die beiden folgenden zugrunde liegenden Quellen [10,11]:

Für die untere Grenze verweist der pU auf die deutsche Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie [10]. Von 212 im Stadium IV neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC erhielten 163 (76,9 %) eine systemische Erstlinientherapie.

Für die obere Grenze verweist der pU auf eine GKV-Routinedatenanalyse von Hardtstock et al. [11]. Dabei handelt es sich um eine Auswertung von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus Sachsen und Thüringen, die Angaben zu ca. 3,2 Millionen Versicherten für den Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 enthält. Gemäß einer Auswertung zu 1009 identifizierten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die im Anschluss an ihre 1. dokumentierte Diagnose im fortgeschrittenen Stadium über 36 Monate in den Daten beobachtet werden konnten, erhielten dem pU zufolge 96,1 % eine systemische Therapie. Im Beobachtungszeitraum verstorbene Patientinnen und Patienten wurden dabei ebenfalls mit ausgewertet [11].

Der pU überträgt die Spanne (76,9 % bis 96,1 %) auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 24 169 bis 35 080 Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation setzt der pU u. a. auf Basis der Tragenden Gründe zu Osimertinib [12] aus dem Jahr 2019 in einem ähnlichen Anwendungsgebiet eine Spanne von 4,9 % bis 10,3 % an. Dem pU zufolge beruht die Spanne auf den folgenden 2 Quellen:

Für die untere Grenze entnimmt er auf Basis der monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. [13] mit insgesamt 552 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC, die zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 eingeschlossen wurden und für die Analyseergebnisse des EGFR-Mutationsstatus verfügbar sind, einen Anteilswert in Höhe von 4,9 %.

Die obere Grenze des Anteils mit EGFR-Mutation (10,3 %) basiert auf der deutschen multizentrischen REASON-Studie (Schuette et al. [14]), in der Daten zu 4200 zwischen November 2009 und März 2011 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ausgewertet wurden.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet der pU eine Anzahl von 1184 bis 3613 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

### **Schritt 6: Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation sowie Aufteilung nach vorheriger Therapie**

In Abhängigkeit von der vorliegenden EGFR-Mutation, grenzt der pU die Patientinnen und Patienten folgendermaßen ein:

- auf diejenigen, die eine Exon-19-Deletion aufweisen und mit Afatinib oder Osimertinib als Erstlinientherapie behandelt wurden (Schritt 6a) bzw.
- auf diejenigen, die eine Exon-21-L858R-Substitutionsmutation aufweisen (Schritt 6b).

Anhand aktueller Leitlinienempfehlungen [15] sowie auf Grundlage eines Beratungsgesprächs zwischen dem pU und dem G-BA zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC [16] geht der pU davon aus, dass Patientinnen und Patienten mit Exon21-L858R-Substitutionsmutation ausschließlich Osimertinib als Erstlinientherapie erhalten und Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion entweder Afatinib oder Osimertinib als Erstlinientherapie erhalten.

#### ***Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion und Afatinib als Erstlinientherapie***

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion veranschlagt der pU eine Anteilsspanne von 41,7 % bis 61,9 %. Die Untergrenze basiert auf einer Auswertung des deutschen CRISP-Registers (Datenschnitt: 30.09.2023) zu insgesamt 8936 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, davon 805 Patientinnen und Patienten mit bekannter EGFR-Mutation [17]. Für die Obergrenze verweist er auf eine multizentrische Studie aus Süddeutschland von Gahr et al. zu insgesamt 1201 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC im Jahr 2010, von denen 118 eine EGFR-Mutation aufweisen [18].

Im Weiteren berechnet der pU auf Grundlage derselben Auswertung des CRISP-Registers [17] zudem das Verhältnis der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation, die in der

Erstlinientherapie mit Afatinib bzw. Osimertinib behandelt wurden. Hierfür berechnet er für jeden Wirkstoff den Mittelwert über die Jahre 2020 bis 2023 und ermittelt auf diese Weise für Afatinib einen Anteilswert in Höhe von 10,5 % und für Osimertinib einen Anteilswert in Höhe von 89,5 % (welchen er im Folgenden für Schritt 6b verwendet).

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 schätzt der pU auf diese Weise eine Anzahl von 52 bis 235 Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion und Afatinib als Erstlinientherapie.

***Schritt 6b: Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion und Osimertinib als Erstlinientherapie oder mit Exon-21-L858R-Substitutionsmutation und Osimertinib als Erstlinientherapie***

Analog zu dem in Schritt 6a beschriebenen Vorgehen ermittelt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion (41,7 % bis 61,9 %) und Osimertinib als Erstlinientherapie (89,5 %).

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Exon-21-L858R-Substitutionsmutation setzt der pU eine Anteilsspanne von 27,3 % bis 31,7 % an. Die Untergrenze basiert auf einer Publikation von Faehling et al. zu 265 zwischen 2006 und 2015 diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC und vorliegender EGFR-Testung, von denen 44 Patientinnen und Patienten eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen [19]. Die Obergrenze basiert auf der bereits beschriebenen Auswertung des CRISP-Registers zu 805 Patientinnen und Patienten mit bekannter EGFR-Mutation [17].

Außerdem geht der pU davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten mit Exon-21-L858R-Substitutionsmutation eine Erstlinientherapie mit Osimertinib erhalten.

Abschließend berechnet der pU anhand der beschriebenen Anteilswerte, die er auf das Ergebnis aus Schritt 5 anwendet, insgesamt eine Anzahl von 766 bis 3146 Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion oder mit Exon-21-L858R-Substitutionsmutation, die jeweils Osimertinib als Erstlinientherapie erhalten.

**Schritt 7a: Patientinnen und Patienten mit Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Afatinib**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an eine Therapie mit Afatinib eine Zweitlinientherapie erhalten, verweist der pU auf eine Publikation von Park et al., in der retrospektiv Ergebnisse der Studien LUX-Lung 3, 6 und 7 analysiert werden [20]. Dabei wurden von 553 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation, die eine Erstlinientherapie mit Afatinib erhielten, in 394 Fällen eine Zweitlinientherapie eingeleitet (entspricht 71,2 %). Diesen Anteilswert überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 6a und berechnet somit eine Anzahl von 37 bis 168 Patientinnen und Patienten, die nach Vorbehandlung mit Afatinib eine Zweitlinientherapie erhalten.

### **Schritt 7b: Patientinnen und Patienten mit Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Osimertinib**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach einer Vorbehandlung mit Osimertinib eine Zweitlinientherapie erhalten, identifiziert der pU 3 Quellen [21-23]. Da seinen Angaben zufolge keine der Studien einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum berichtet und zum jeweiligen Datenschnitt einige Patientinnen und Patienten weiterhin eine Erstlinientherapie mit Osimertinib erhielten, berechnet der pU aus den vorliegenden Quellen jeweils sowohl eine Unter- als auch eine Obergrenze (64,9 % bis 77,2 %).

Die Untergrenze basiert auf Daten der FLAURA-Studie, in der Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie mit verschiedenen EGFR-TKI erhielten [23]. Von 279 Patientinnen und Patienten mit Osimertinib als Erstlinientherapie erhielten 133 eine Zweitlinientherapie (entspricht 47,7 %). Zudem erhielten 22 % der Probanden zum finalen Datenschnitt weiterhin eine Erstlinientherapie mit Osimertinib. Für die Bestimmung der Untergrenze betrachtet der pU diejenigen Patientinnen und Patienten, die in den Studien bereits eine Zweitlinientherapie begonnen haben. Zusätzlich berücksichtigt er einen Teil der Patientinnen und Patienten, die zum Datenschnitt noch eine Erstlinientherapie erhalten, aber unter Berücksichtigung der Mortalität vermutlich noch eine Zweitlinientherapie erhalten werden. Da 22 % der Patientinnen und Patienten vor Beginn der Zweitlinientherapie verstorben sind, schätzt der pU anhand des oben beschriebenen Vorgehens, dass 48 Patientinnen und Patienten mit laufender Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie erhalten werden ( $279 * 0,22 * [1 - 0,22] = 48$ ). Insgesamt schätzt er somit anhand der FLAURA-Studie eine Untergrenze von 64,9 % (= 181 / 279).

Die Obergrenze definiert der pU als Summe aller Patientinnen und Patienten, die bereits eine Zweitlinientherapie erhalten bzw. die noch eine Erstlinientherapie erhalten.

Als Quelle verweist er auf die MARIPOSA-Studie, in der Amivantamab + Lazertinib mit Osimertinib als Erstlinientherapie verglichen wird. Von 429 Patientinnen und Patienten aus dem Osimertinib-Arm erhielten zum vorgelegten Datenschnitt [21] 145 weiterhin eine Erstlinientherapie mit Osimertinib und 186 haben eine Zweitlinientherapie begonnen. Insgesamt veranschlagt der pU somit eine Obergrenze von 77,2 % (= 331 / 429) für Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6b berechnet der pU eine Anzahl von 497 bis 2428 Patientinnen und Patienten, die nach Vorbehandlung mit Osimertinib eine Zweitlinientherapie erhalten.

### **Schritt 8: Patientinnen und Patienten ohne T790M-Mutation**

Anschließend teilt der pU die Patientengruppe aus Schritt 7a dahingehend auf, ob sie eine T790M-Mutation aufweisen oder nicht. Da Patientinnen und Patienten nach

Erstlinientherapie mit Afatinib und Vorliegen einer T790M-Mutation nicht Bestandteil der zugrunde liegenden Fragestellungen sind (siehe Erläuterung in Abschnitt II 1.1), wird nachfolgend ausschließlich auf die Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit Afatinib eingegangen.

Für den Anteil der Fälle ohne T790M-Mutation verweist der pU erneut auf die Auswertung des CRISP-Registers [17]. In der Zweitlinientherapie weisen 32 von 93 Patientinnen und Patienten Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858-Substitutionsmutation zusätzlich eine T790M-Mutation auf. Im Umkehrschluss dazu berechnet der pU für Fälle ohne T790M-Mutation einen Anteilswert in Höhe von 65,6 % und überträgt diesen auf das Ergebnis aus Schritt 7a. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 24 bis 110 Patientinnen und Patienten ohne T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit Afatinib.

### **Schritt 9: Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 bzw. mit ECOG-PS $\geq$ 2**

Für die Aufteilung der Patientinnen und Patienten aus den Schritten 8 und 7b hinsichtlich des ECOG-PS schätzt der pU anhand der Auswertung des CRISP-Registers Anteilswerte in Höhe von 77,2 % mit ECOG-PS 0 oder 1 und 22,8 % mit ECOG-PS  $\geq$  2 [17]. Diese Anteilswerte basieren auf Angaben zu 254 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation und einer Zweitlinientherapie und bekanntem ECOG-PS.

Jeweils übertragen auf die Ergebnisse aus den Schritten 8 und 7b berechnet der pU eine Anzahl von 402 bis 1960 Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 (Schritt 9a) und 119 bis 579 Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS  $\geq$  2 (Schritt 9b).

### **Schritt 10: Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,91 % [24,25] ermittelt der pU eine Anzahl von

- 354 bis 1723 Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 (Fragestellung 1) und
- 104 bis 509 Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS  $\geq$  2, die er mit der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 gleichsetzt (Fragestellung 2).

In Summe lässt sich aus diesen Angaben des pU eine Spanne von 458 bis 2232 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnen.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – insbesondere für Fragestellung 1 – tendenziell unterschätzt.

Maßgeblich für diese Bewertung ist, dass der pU einen zu niedrigen Anteil mit EGFR-Mutation veranschlagt. Zudem werden durch sein Vorgehen ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die im Betrachtungsjahr eine Zweitlinientherapie infrage kommt. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren in einer Zweitlinientherapie befinden und für die im Betrachtungsjahr eine weitere Therapielinie infrage kommt, werden hingegen nicht berücksichtigt.

Nachfolgend werden diese sowie weitere relevante methodische Aspekte näher erläutert.

### **Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024**

Der pU legt zur Inzidenzbestimmung für das Jahr 2024 eine Extrapolation auf Basis von Fallzahlen des ZfKD aus den Jahren 2017 bis 2021 zum Datenstand vom 05.09.2024 zugrunde [3]. Diesem Datenstand lassen sich – wie vom pU adressiert – auch Fallzahlen für das Jahr 2022 entnehmen, die er nicht im Rahmen seiner Prognose heranzieht. Er weist in diesem Zusammenhang auf Angaben des ZfKD hin, denen zufolge die Fallzahlen für das Jahr 2022 als vorläufig anzusehen sind und für dieses Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [26]. Das Vorgehen des pU, die vorläufigen Angaben für das Jahr 2022 in seiner Berechnung nicht einzubeziehen, ist grundsätzlich nachvollziehbar.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium**

Mit Blick auf das Vorgehen des pU – basierend auf den Anteilswerten aus den Tragenden Gründen zu Trastuzumab deruxtecán (2024) [4] – ist das Folgende zu beachten:

Der pU berücksichtigt sowohl Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr neu in den Stadien IIIB bis IV diagnostiziert werden (Schritt 3a und Schritt 3c), als auch Patientinnen und Patienten, die bereits in den Stadien I bis IIIB diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren (Schritt 3b). Es ist darauf hinzuweisen, dass durch dieses Vorgehen keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die von einem früheren Stadium (I bis IIIA) in die Stadien IIIB oder IIIC progredieren. Zudem werden Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr erstmalig im Stadium IIIB diagnostiziert werden und im selben Jahr eine Progression ins Stadium IV erleiden, potenziell doppelt erfasst.

Wie bereits in früheren Verfahren [8,9] angemerkt, sind für die Anteilswerte zur Stadienverteilung weitere Unsicherheiten (z. B. hoher Anteil mit unbekanntem Stadium) zu beachten. Zudem basieren die Angaben zum Teil auf früheren UICC-Auflagen.

Des Weiteren wird in der Publikation des TRM [27], auf die der Anteil von 37,7 % mit Progression ins Stadium IV aus Schritt 3b zurückgeht, darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Progressionsereignisse (Schritt 3b) aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann.

#### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten**

Zudem ist zu beachten, dass der Anteilswert der unteren Grenze (76,9 %) aus der EPICLIN-Lung-Studie ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde [10]. Darüber hinaus stammen die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010, sodass sie aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar sind.

Hinsichtlich der GKV-Routinedatenanalyse [11] ist zudem zu beachten, dass durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die eine Therapie erhalten haben, die sowohl für die Behandlung des NSCLC als auch des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) zugelassen ist, auch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die eine platinbasierte Therapie (mit Cisplatin oder Carboplatin) oder eine Therapie mit dem Drittgenerationszytostatikum Paclitaxel erhalten haben [11]. Dies kann zu Unsicherheit bei der Übertragbarkeit des Anteilswerts für die Erstlinientherapie führen, da diese Wirkstoffe nach wie vor empfohlene Bestandteile des Therapiespektrums für die Behandlung des NSCLC gemäß S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [15] sind und auch in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA Berücksichtigung finden.

#### **Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen**

In aktuelleren Verfahren aus den Jahren 2021 bis 2024 [9,28,29] wurden höhere Anteilswerte von 14,1 % bzw. 14,2 % für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen angesetzt. Diese basieren auf einer systematischen Recherche und Metaanalyse von Zhang et al. [30] bzw. einer Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [31]. Angesichts dieser Datenlage könnte der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation höher liegen als vom pU angesetzt.

Zudem bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die verwendeten Quellen von Schritt 5: Beispielsweise beruht die Publikation von Boch et al. auf Daten aus lediglich 1 Zentrum und es befindet sich nur etwa die Hälfte (ca. 53,1%) der Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium [13].

#### **Zu Schritt 6: Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation sowie Aufteilung nach vorheriger Therapie**

Zu dem Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR ist basierend auf der vom pU mitgelieferten Auswertung des CRISP-Registers [17] folgendes zu beachten: Der Anteilswert beruht auf dem Anteil von Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR an allen Patientinnen und Patienten mit spezifischem Testergebnis (n = 805). Patientinnen und

Patienten mit unbekannter (n = 92) oder nicht spezifizierter (n = 27) EGFR-Sequenz/Alteration sind aus der Anteilsberechnung ausgeschlossen. Es besteht Unsicherheit, ob bzw. inwiefern sich diese Patientinnen und Patienten auf die hier zu betrachtende Patientengruppe mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation verteilen.

Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass zwischen den herangezogenen Quellen Unterschiede hinsichtlich der EGFR-positiven Analysepopulation bestehen: Einerseits wurden bei Gahr et al. ausschließlich die Exons 18, 19 und 21 sequenziert [18]. Andererseits wurden bei Faehling et al. im gesamten 10-Jahreszeitraum nur im letzten Jahr auch Exon 20 sequenziert [19]. In der Auswertung des CRISP-Registers werden – neben Exons 18, 19, 21 – auch Sequenzierungsergebnisse für das Exon 20 berichtet [17]. Die Hinzunahme solcher Patientinnen und Patienten in den Nenner der Anteilsberechnung kann sich auf die Höhe des resultierenden Anteilswertes auswirken. Zusätzlich ist dieser Aspekt aber auch im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt 5 zu beachten. Während sich in einer der dort herangezogenen Auswertungen Exon-20-Insertionsmutationen finden [14], sind sie in der anderen Analyse nicht enthalten [13].

Zudem ist unklar, weshalb der pU für die Exon-19-Deletion eine Gesamtanteilsspanne aus allen 3 Quellen bildet, bei der Exon-21-L858R-Substitutionsmutation jedoch nur die Anteilswerte aus dem CRISP-Register (31,7 % [17]) bzw. der Publikation von Faehling et al. (27,3% [19]) berücksichtigt, obwohl sich aus Gahr et al. eine niedrigere Untergrenze ergeben würde (23,7 % [18]).

Hinsichtlich der Anteilswerte von Afatinib oder Osimertinib als verwendete Erstlinientherapie berechnet der pU das Verhältnis anhand aller Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation, die gemäß CRISP-Register entweder Osimertinib oder Afatinib als Erstlinientherapie erhalten. Der pU überträgt die Anteilswerte jedoch ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion.

Zudem ist anhand der herangezogenen Quellen grundsätzlich nachvollziehbar, dass der pU von einer Erstlinientherapie mit Osimertinib oder Afatinib ausgeht. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der Auswertung des CRISP-Registers im aktuellsten Auswertungsjahr ca. 24 % der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation eine andere Erstlinientherapie erhielten [17]. Insofern ist fraglich, inwieweit die vom pU angenommene Erstlinientherapie auch der tatsächlichen Versorgungsrealität entspricht.

### **Zu Schritt 7a: Patientinnen und Patienten mit Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Afatinib**

Es ist unklar, ob sich die herangezogenen klinischen Studien für die Herleitung epidemiologischer Kennzahlen eignen, da beispielsweise in den Lux-Lung-Studien nur Patientinnen und

Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 eingeschlossen wurden [20], die Ergebnisse jedoch auf alle Fälle unabhängig ihres ECOG-PS aus dem vorigen Schritt übertragen werden.

Zudem weist der pU darauf hin, dass aus den publizierten Daten nicht ersichtlich sei, wie groß der Anteil der Patientinnen und Patienten in den Lux-Lung-Studien ist, der zum berichteten Zeitpunkt im vorliegenden Datenschnitt noch eine Erstlinientherapie erhält und bei denen im Anschluss noch eine Zweitlinientherapie initiiert werden kann. In der Publikation findet sich zudem der Hinweis, dass in Ländern mit umfassender Kostenübernahme der Anteil mit einer Zweitlinientherapie bei 88 % liege [20], sodass insgesamt für den deutschen Versorgungskontext auch ein höherer Anteilswert begründbar wäre.

### **Zu Schritt 7b: Patientinnen und Patienten mit Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Osimertinib**

Der pU weist für die Berechnung der Obergrenze nachvollziehbarerweise darauf hin, dass es sich hierbei um eine Überschätzung handeln kann, da angenommen wird, dass für alle Patientinnen und Patienten, die noch eine Erstlinientherapie erhalten, zukünftig eine Zweitlinientherapie infrage kommen wird.

Zudem ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte unklar, da es sich erneut um Auswertungen klinischer Studien handelt, in die ebenfalls nur Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 eingeschlossen wurden [1,23].

### **Zu Schritt 8: Patientinnen und Patienten ohne T790M-Mutation**

Der pU ermittelt den Anteil ohne T790M-Mutation (65,6 %) anhand aller Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858-Substitutionsmutation. Da er den Anteilswert anschließend nur auf Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion anwendet, ergibt sich daraus eine potenzielle Unsicherheit. Ermittelt man den Anteil ohne T790M-Mutation ausschließlich anhand der Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion, so ergibt sich ein niedrigerer Anteilswert in Höhe von 55,9 % [17].

### **Zu Schritt 9: Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 bzw. mit ECOG-PS $\geq$ 2**

Der pU berechnet die Anteilswerte für den jeweiligen ECOG-PS anhand derjenigen mit bekanntem ECOG-PS. Er geht somit implizit davon aus, dass sich die Verteilung der unbekanntem Fälle genauso verhält wie die Verteilung der bekannten Fälle. Dies führt – wie der pU ebenfalls anmerkt – vor dem Hintergrund des Anteils an Fällen mit unbekanntem ECOG-PS in Höhe von 23,7 % in der zugrunde liegenden Quelle [17] zu Unsicherheit.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 bzw. mit ECOG-PS 2. Entgegen dieser Vorgabe schließt der pU durch sein Vorgehen potenziell zusätzlich auch Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS  $>$  2 ein. Anhand der vom pU mitgelieferten Quellen

lässt sich jedoch nicht feststellen, wie hoch der Anteil dieser Patientengruppe an allen Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$  in der Zweitlinientherapie ist, sodass das Ausmaß dieser tendenziellen Überschätzung für Fragestellung 2 unklar bleibt.

### **Weiterer Bewertungsaspekt**

Gemäß den Hinweisen des G-BA zum vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome (siehe Abschnitt II 1.1). Zudem kommen laut Anwendungsgebiet von Pemetrexed [32] (Teil der zu bewertenden Kombinationstherapie) keine Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit überwiegend plattenepithelialer Histologie infrage. Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie im Rahmen der Zulassungsstudie von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed beim vorbehandelten NSCLC (MARIPOSA-2) ausgeschlossen wurden. Der pU setzt keinen expliziten Anteilswert an, um Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation auszuschließen (im Gegensatz z. B. zum früheren Verfahren zu Osimertinib u. a. in Kombination mit Pemetrexed als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation [28]). Andererseits geht aus der Auswertung des prospektiven CRISP-Registers [17], die der pU u. a. im Rahmen von Schritt 6 für die Bestimmung des Anteils von Exon-19-Deletionen und Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen an allen EGFR-Mutationen heranzieht, hervor, dass lediglich 12 der insgesamt 591 Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation eine plattenepitheliale Histologie aufweisen (entspricht ca. 2 %). Folglich ist davon auszugehen, dass durch den Berechnungsschritt 6 Karzinome mit plattenepithelialer Histologie weitgehend ausgeschlossen werden.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU berechnet basierend auf den beim ZfKD abgefragten Inzidenzen des Lungenkarzinoms für die Jahre 2017 bis 2021 [3] eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,36 %. Da er die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation inzidenzbasiert herleitet, überträgt er diese Steigerungsrate auf die Patientenzahl der GKV-Zielpopulation. Auf diese Weise lässt sich anhand der Angaben des pU für das Jahr 2029 eine Anzahl von 466 bis 2272 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation prognostizieren.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI <sup>b</sup> , davon	458–2232 <sup>c</sup>	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – insbesondere für Fragestellung 1 – tendenziell unterschätzt. Maßgeblich für diese Bewertung ist, dass der pU einen zu geringen EGFR-Anteil veranschlagt sowie ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die im Betrachtungsjahr eine Zweitlinientherapie infrage kommt. Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren in einer Zweitlinientherapie befinden und für die im Betrachtungsjahr eine weitere Therapielinie infrage kommt, werden hingegen nicht berücksichtigt.
	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 (Fragestellung 1)	354–1723	
	Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 (Fragestellung 2)	104–509	

a. Angaben des pU

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, keine Indikation zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS p.G12C, METex14, NTRK, RET oder ROS1 gerichtet in Betracht kommt.

c. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosinkinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 0 oder 1 (Fragestellung 1):
  - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel
- Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 2 (Fragestellung 2):
  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder
  - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist)

Der pU liefert in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) Angaben zur zu bewertenden Therapie sowie zu den benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Osimertinib bei, da Osimertinib nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed jeweils Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre. Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel liefert der pU hingegen ausschließlich Angaben für das 1. Behandlungsjahr.

Atezolizumab ist in 2 Darreichungsformen verfügbar (intravenös [33] und subkutan [34]). Für Atezolizumab (subkutan) [34] liefert der pU keine Angaben. Die Arzneimittelkosten auf Grundlage der subkutanen Darreichung entsprechen den Arzneimittelkosten, die der pU auf Grundlage der 3-wöchigen intravenösen Darreichung ermittelt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe entfallen jedoch bei der subkutanen Darreichung, sodass diese insgesamt zu geringeren Jahrestherapiekosten als die intravenöse Darreichung führt.

## II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, von nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin sowie von Gemcitabin und Vinorelbin (jeweils als Monotherapie) entsprechen den Fachinformationen [1,35-37].

Für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed macht der pU Angaben für das 1. Behandlungsjahr und je Folgejahr. Dabei differenziert er im 1. Behandlungsjahr zwischen einer 1. Therapiephase und einer anschließenden Erhaltungsphase. In der 1. Therapiephase geht der pU für Amivantamab von einer Behandlung 1-mal pro Woche für insgesamt 4 Wochen aus, wobei die Gabe in der 1. Behandlungswoche als geteilte Dosis an 2 Tagen erfolgt. In den Wochen 5 und 6 findet keine Therapie mit Amivantamab statt. Anschließend (ab der 7. Behandlungswoche; Erhaltungsphase im 1. Behandlungsjahr) geht der pU von einer Behandlung mit Amivantamab 1-mal alle 3 Wochen aus. Für Carboplatin legt der pU eine Behandlung 1-mal alle 3 Wochen für insgesamt 12 Wochen zugrunde. Für Pemetrexed geht er von einer Behandlung von 1-mal alle 3 Wochen über das gesamte Jahr aus. Je Folgejahr geht der pU für Amivantamab und Pemetrexed von einer Behandlung 1-mal alle 3 Wochen aus.

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [38]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchentliche Zyklusdauer zugrunde und verweist dabei auf die Tragenden Gründe zum Beschluss von Selpercatinib aus dem Jahr 2021 [4,6]. Des Weiteren geht er – mit Verweis auf die Tragenden Gründe zu Selpercatinib [4,6] – bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Für Atezolizumab geht der pU von einem Behandlungsmodus 1-mal alle 3 Wochen (1200 mg Atezolizumab intravenös) aus. Gemäß der Fachinformation [33] sind zur intravenösen Darreichung jedoch auch abweichende Behandlungsschemata möglich. Demnach kann Atezolizumab sowohl in einer höheren Frequenz mit geringerer Dosierung (840 mg alle 2 Wochen) als auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (1680 mg alle 4 Wochen) verabreicht werden. Unter Berücksichtigung dieser abweichenden Behandlungsschemata würde sich eine höhere (1-mal alle 2 Wochen) bzw. niedrigere (1-mal alle 4 Wochen) Anzahl an Behandlungstagen ergeben. Der pU veranschlagt für Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen. Dies stellt eine Obergrenze dar, da gemäß Fachinformation 4 oder 6 Zyklen für Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab empfohlen werden [33].

Da für die Wirkstoffe in den Fachinformationen [1,33,35-37] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [38] – mit Ausnahme von Carboplatin im Rahmen der zu bewertenden Therapie [1] bzw. Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab [33] – keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

## II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen überwiegend den Fachinformationen [1,33,35-37].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Atezolizumab – richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Die KOF von 1,91 m<sup>2</sup> berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm laut Mikrozensus 2021 [39].

Für Amivantamab ist die Dosierung gemäß Fachinformation [1] abhängig vom Körpergewicht (< 80 kg bzw. ≥ 80 kg) bei Behandlungsbeginn. Weitere Dosisanpassungen bei nachfolgenden Änderungen des Körpergewichts sind nicht erforderlich [1]. Der pU macht Angaben zum Verbrauch für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 80 kg (eine Dosis von 1400 mg [d. h. 4 Durchstechflaschen; 1. bis 4. Behandlungswoche] bzw. 1750 mg [d. h. 5 Durchstechflaschen; ab 7. Behandlungswoche] [1]). Das ist nachvollziehbar, da dies für Person mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg maßgeblich ist.

Der pU setzt für seine Berechnung unter Verweis auf die Fachinformation von Amivantamab [1] eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Gabe für Carboplatin an. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass in Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1] basierend auf der Zulassungsstudie MARIPOSA-2 [1] für Carboplatin auch eine Dosierung mit einer Area under the Curve (AUC) von 5 mg/ml pro Minute angegeben ist [1].

Für den Verbrauch von Carboplatin im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [38] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m<sup>2</sup> KOF bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml pro Minute pro Gabe angegeben. Der pU setzt für Carboplatin mit Bezug auf die Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [38] eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF an. Für die Kombination mit nab-Paclitaxel könnte auch auf Basis der Fachinformation [37] für Carboplatin die empfohlene Dosierung von AUC von 6 mg \* min/ml veranschlagt werden.

Für Atezolizumab würden beim Heranziehen der weiteren Behandlungsschemata (siehe Abschnitt II 2.1) sowohl für die Anwendung 1-mal alle 2 Wochen als auch für die Anwendung

1-mal alle 4 Wochen ein höherer Verbrauch anfallen. Für Bevacizumab veranschlagt der pU eine Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht. Dies ist als Obergrenze nachvollziehbar. Alternativ kann Bevacizumab gemäß Fachinformation [40] auch in der Dosierung 7,5 mg/kg gegeben werden. Für Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab ergibt sich bei Berücksichtigung einer kürzeren Behandlungsdauer von 4 Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) zudem ein geringerer Jahresverbrauch.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Amivantamab (in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2024 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Carboplatin lässt sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 450 mg und 2-mal 50 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung mit weniger Verwurf darstellen als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 600 mg und 1-mal 450 mg) ist.

Für Pemetrexed lässt sich eine Stückelung mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 1000 mg) darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 500 mg) ist.

Für Vinorelbin entstehen zur Erreichung einer Dosis (inkl. Verwurf) von 60 mg höhere Kosten als vom pU veranschlagt, da der pU nicht ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert.

Für Gemcitabin lässt sich eine Stückelung mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 2000 mg und 2-mal 200 mg) darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 1000 mg und 2-mal 200 mg) ist.

Für Paclitaxel zieht der pU ein Importpräparat heran. Diese sollen gemäß Dossievorlage nicht berücksichtigt werden. Bei Ausschluss von Importarzneimitteln ergeben sich für Paclitaxel höhere Arzneimittelkosten.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist nicht nachvollziehbar, da für alle Wirkstoffe gemäß Fachinformation [1,32,33,35-37,40-43] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. So fallen für Amivantamab, Pemetrexed und Paclitaxel Kosten für die Begleit- bzw. Prämedikation an. Zudem können für alle Wirkstoffe (weitere) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. für die Infusionstherapie oder die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter) angesetzt werden, die

der pU nicht berücksichtigt. Somit sind die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen unterschätzt.

Der pU macht Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung. Diese Angaben sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel [44].

Für Amivantamab veranschlagt der pU Kosten gemäß Hilfstaxe basierend auf 19,4 Behandlungstagen für das 1. Behandlungsjahr. Hierbei ist zu beachten, dass aufgrund der geteilten Gabe von Amivantamab in der 1. Therapiewoche (siehe Abschnitt II 2.1) eine zusätzliche Zubereitung (insgesamt 20,4 im 1. Behandlungsjahr) angesetzt werden kann, den der pU zunächst nicht berücksichtigt. Die Summe der Jahrestherapiekosten (Modul 3 B, Abschnitt 3.3.5) für die Kombinationstherapie im 1. Behandlungsjahr enthält abweichend zu seinen Angaben bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Modul 3 B, Abschnitt 3.3.4) korrekt die Kosten für die Hilfstaxe basierend auf einer Anzahl von 20,4 Zubereitungen. Für die Folgejahre weist der pU im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (Modul 3 B, Abschnitt 3.3.5) dagegen höhere Kosten (um 400 €) gemäß Hilfstaxe aus, als im Abschnitt zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Abschnitt 3.3.4). Für die Folgejahre sind die Angaben des pU in (Modul 3 B, Abschnitt 3.3.4) basierend auf einem 3-wöchigen Behandlungsmodus nachvollziehbar (siehe Abschnitt II 2.1). Die höheren Kosten gemäß Hilfstaxe im Rahmen der Jahrestherapiekosten (Modul 3 B, Abschnitt 3.3.5) sind zum aktuellen Sachstand überschätzt [44].

Für Atezolizumab fallen je nach angewendetem intravenösem Behandlungsschema (alle 2 oder 4 Wochen, siehe Abschnitt II 2.1) insgesamt höhere oder niedrigere Kosten gemäß Hilfstaxe an. Bei subkutaner Gabe entfallen die Kosten gemäß Hilfstaxe. Für Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab fallen bei einer kürzeren Behandlungsdauer (4 Zyklen als Untergrenze, siehe Abschnitt II 2.1) geringere Kosten gemäß Hilfstaxe an.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

### **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed Jahrestherapiekosten in Höhe von 187 046,20 € für das 1. Behandlungsjahr und 174 284,12 € je Folgejahr. Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten im 1. Behandlungsjahr sind in der Größenordnung plausibel, obwohl für Carboplatin eine wirtschaftlichere Stückelung als

vom pU veranschlagt zur Verfügung steht (siehe Abschnitt III 2.3). Die Arzneimittelkosten je Folgejahr sind plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für das 1. Behandlungsjahr zum aktuellen Sachstand plausibel. Je Folgejahr sind die Kosten gemäß Hilfstaxe zum aktuellen Sachstand überschätzt. Es fallen im 1. Behandlungsjahr und je Folgejahr Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel können im 1. Behandlungsjahr abweichende Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe entstehen:

- Für Atezolizumab können unter Berücksichtigung der alternativen intravenösen Behandlungsschemata (alle 2 oder 4 Wochen, siehe Abschnitt II 2.1) höhere Arzneimittelkosten anfallen.
- Für Bevacizumab können bei Berücksichtigung einer geringeren Dosierung als Untergrenze (7,5 mg/kg Körpergewicht als Untergrenze, siehe Abschnitt II 2.2) geringere Arzneimittelkosten anfallen.
- Für Paclitaxel entstehen bei ausschließlicher Berücksichtigung nicht importierter Präparate (siehe Abschnitt II 2.3) für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer höhere Arzneimittelkosten.
- Für Carboplatin und Paclitaxel fallen bei Berücksichtigung der kürzeren Behandlungsdauer (4 Zyklen als Untergrenze, siehe Abschnitt II 2.1) zudem geringere Arzneimittelkosten an.
- Die Kosten gemäß Hilfstaxe können für Atezolizumab (intravenös), Carboplatin und Paclitaxel ebenfalls abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Bei subkutaner Anwendung entfallen die Kosten gemäß Hilfstaxe für Atezolizumab.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel fallen je Folgejahr zudem geringere Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe an, da die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel entfällt.

Für Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, obwohl für Carboplatin eine wirtschaftlichere Stückelung zur Verfügung steht und für Vinorelbin in der Obergrenze Präparate desselben Herstellers zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten unterschätzt, da für Paclitaxel bei ausschließlicher Berücksichtigung nicht importierter Präparate (siehe Abschnitt II 2.3) höhere Kosten entstehen.

Für die weiteren Therapieregime, die Carboplatin enthalten, sind die Arzneimittelkosten trotz der verfügbaren wirtschaftlicheren Stückelung für Carboplatin (siehe Abschnitt II 2.3) in der Größenordnung plausibel.

Für Gemcitabin (Monotherapie) sind die Arzneimittelkosten plausibel.

Für Vinorelbin (Monotherapie) sind die Arzneimittelkosten in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze unterschätzt, da bei Berücksichtigung von Präparaten desselben Herstellers höhere Kosten anfallen (siehe Abschnitt II 2.3).

Für alle Wirkstoffe fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Für alle Wirkstoffe sind die vom pU angegeben Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe zum aktuellen Sachstand plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI	<u>1. Jahr:</u> 182 866,20  <u>Folgejahre:</u> 170 404,12	<u>1. Jahr:</u> 0  <u>Folgejahre:</u> 0	<u>1. Jahr:</u> 4180,00  <u>Folgejahre:</u> 3880,00	<u>1. Jahr:</u> 187 046,20  <u>Folgejahre:</u> 174 284,12	Die Arzneimittelkosten sind im 1. Jahr in der Größenordnung plausibel, obwohl für Carboplatin eine wirtschaftlichere Stückelung zur Verfügung steht als vom pU veranschlagt. Die Arzneimittelkosten je Folgejahr sind plausibel. Es fallen im 1. Jahr und je Folgejahr Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.  Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand für das 1. Jahr plausibel und je Folgejahr überschätzt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 0–1 (Fragestellung 1)	<u>1. Jahr:</u> 114 384,10	<u>1. Jahr:</u> 0	<u>1. Jahr:</u> 4680,00	<u>1. Jahr:</u> 119 064,10	<p>Die Arzneimittelkosten können wie folgt abweichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Für Atezolizumab fallen bei alternativen Behandlungsschemata (alle 2 oder 4 Wochen) höhere Arzneimittelkosten an.</li> <li>▪ Für Bevacizumab (geringere Dosis), Carboplatin und Paclitaxel (jeweils kürzere Behandlungsdauer) können geringere Arzneimittelkosten anfallen.</li> <li>▪ Für Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten für die vom pU veranschlagte Behandlungsdauer unterschätzt.</li> </ul> <p>Die Kosten gemäß Hilfstaxe können insgesamt ebenfalls höher oder niedriger ausfallen (abhängig von Behandlungsdauer bzw. -schemata und Darreichungsform).</p> <p>Je Folgejahr fallen geringere Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe an.</p> <p>Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.</p>

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Carboplatin	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI; ECOG-PS 2 (Fragestellung 2)					
+ Vinorelbin <sup>b</sup>		13 727,03–14 821,49	0	5220,00	18 947,03–20 041,49	Die Arzneimittelkosten sind <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für Carboplatin + Paclitaxel unterschätzt,</li> <li>▪ für Gemcitabin (Monotherapie) plausibel,</li> <li>▪ für Vinorelbin (Monotherapie) in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze unterschätzt und</li> <li>▪ für die weiteren Therapieoptionen in der Größenordnung plausibel.</li> </ul> Der pU vernachlässigt für alle Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
+ Gemcitabin		16 774,47	0	5220,00	21 994,47	
+ Docetaxel		17 241,49	0	3480,00	20 721,49	
+ Paclitaxel		24 390,80	0	3480,00	27 870,80	
+ Pemetrexed		27 483,13	0	3480,00	30 963,13	
+ nab-Paclitaxel		51 263,36		6960,00	58 223,36	
Gemcitabin <sup>c</sup>		6998,94	0	3900,00	10 898,94	
Vinorelbin <sup>b, c</sup>	7498,75–9137,30		5210,00	12 708,75–14 347,30		
<p>a. Angaben des pU  b. Die Angaben beziehen sich auf Vinorelbin intravenös.  c. nur für Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er erläutert zudem, dass eine Behandlung laut Fachinformation von Amivantamab [1] bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist. Der pU gibt an, dass die Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sowohl ambulant als auch stationär durchgeführt werden könne.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)**

Der Kommentar zu den Angaben des pU entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag. Fachinformation Rybrevant (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]. 2024.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. 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 [online]. 2024 [Zugriff: 06.11.2024].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 798. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. 2019.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-29-und-a23-31\\_tremelimumab-und-durvalumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-29-und-a23-31_tremelimumab-und-durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (NSCLC, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 01.08.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-37\\_cemiplimab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-37_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
10. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.
11. Hardtstock F, Myers D, Li 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. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06738-z>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Boch C, Kollmeier J, Roth A 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. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002560>.
14. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE 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): 1254-1261. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-1149>.
15. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 3.0 – März 2024. 2024.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
17. AIO Studien. CRISP Interim analysis: NSCLC stage IV, IIIB/C palliative. Database cut 30.09.2023. 2023.

18. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer* 2013; 109(7): 1821-1828. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.511>.
19. Faehling M, Schwenk B, Kramberg S 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): 77897-77914. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20857>.
20. Park K, Bennouna J, Boyer M et al. Sequencing of therapy following first-line afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019; 132: 126-131. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.04.014>.
21. Johnson & Johnson. Zusatzanalysen zur Studie MARIPOSA. 2024.
22. Planchard D, Janne PA, Cheng Y et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023; 389(21): 1935-1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434>.
23. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382(1): 41-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Oktober 2024. 2024.
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [Stand: 30.09.2024] [online]. 2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
26. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 07.03.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
27. Tumorregister München. ICD-10 C34: Kleinzell. BC; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S\\_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf).
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-77>.

29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-97>.
30. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer; a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(48): 78985-78993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>.
31. Griesinger F. CRISP-Register: Test- und Therapierealität bei Lungenkrebs. *Im Focus Onkologie* 2018; 21(1): 3-3. <https://doi.org/10.1007/s15015-018-3735-2>.
32. Accord Healthcare. Fachinformation Pemetrexed Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed-Dinatrium) [Stand: September 2023]. 2023.
33. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq 840 mg/1200 mg [Stand: Februar 2024]. 2024.
34. Roche. Tecentriq SC 1 875 mg [online]. 12.2024 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
35. Accord Healthcare. Fachinformation Vinorelbin Accord 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2023]. 2023.
36. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023]. 2023.
37. ratiopharm. Fachinformation Pazehir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Paclitaxel) [Stand: März 2022]. 2022.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2024.
39. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
40. Servier Deutschland. Alymsys; Fachinformation [online]. 06.2023 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
41. Teva. Fachinformation Paclitaxel-GRY 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2022]. 2022.
42. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel) [Stand: Oktober 2023]. 2023.
43. Teva. Carboplatin-GRY 10 mg/ml [online]. 03.2024 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

44. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 11.03.2025].

URL: [https://www.gkv-  
spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/anzneimittel/rahmenvertraeg  
e/hilfstaxe/2025-03-  
01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zum\\_Vertrag\\_Hilfstaxe\\_idF\\_36\\_EV.pdf](https://www.gkv-<br/>spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/anzneimittel/rahmenvertraeg<br/>e/hilfstaxe/2025-03-<br/>01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_36_EV.pdf)

spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\_1/anzneimittel/rahmenvertraeg  
e/hilfstaxe/2025-03-  
01\_Rechtlich\_unverbindliche\_Lesefassung\_Anlage\_3\_zum\_Vertrag\_Hilfstaxe\_idF\_36\_EV.pdf

01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zum Vertrag Hilfstaxe idF 36. EV.pdf  
f.