

## **Amivantamab (NSCLC, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

### **DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A25-10

Version: 1.0

Stand: 28.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1988

DOI: 10.60584/A25-10

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

22.01.2025

## Interne Projektnummer

A25-10

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-10>

## 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, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-10>.

### **Schlagwörter**

Amivantamab, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT04538664

### **Keywords**

Amivantamab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT04538664

### **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**

- Michael Hort
- Maximilian Kind
- Philip Kranz
- Ana Liberman
- Anne-Kathrin Petri
- Veronika Schneck
- Anke Schulz
- Felix Schwarz

# 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 Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors.

### **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<br>▪ 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 Dossiers des pU:<br>▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)<br>▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)<br>▪ Modul 3 C, 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

|                                                                      | Seite |
|----------------------------------------------------------------------|-------|
| I Tabellenverzeichnis .....                                          | I.3   |
| I Abkürzungsverzeichnis .....                                        | I.4   |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....                            | I.5   |
| I 2 Fragestellung.....                                               | I.10  |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....                    | I.12  |
| I 3.1 Eingeschlossene Studien .....                                  | I.12  |
| I 3.2 Studiencharakteristika .....                                   | I.13  |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....                                | I.22  |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....             | I.23  |
| I 6 Literatur.....                                                   | I.25  |
| I Anhang A Suchstrategien.....                                       | I.27  |
| I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ..... | I.28  |

# I Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                  | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....                                                                                                          | 2            |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Amivantamab + Carboplatin +<br>Pemetrexed .....                                                                 | I.6          |
| Tabelle 3: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß<br>des Zusatznutzens.....                                                      | I.9          |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Amivantamab + Carboplatin +<br>Pemetrexed .....                                                                 | I.10         |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Carboplatin +<br>Pemetrexed vs. Carboplatin + Pemetrexed.....                                    | I.12         |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich:<br>Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed vs. Carboplatin + Pemetrexed ..... | I.14         |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab +<br>Carboplatin + Pemetrexed vs. Carboplatin + Pemetrexed .....            | I.16         |
| Tabelle 8: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß<br>des Zusatznutzens.....                                                      | I.23         |

# I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung     | Bedeutung                                                                                          |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AWMF          | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften                        |
| CTCAE         | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                                     |
| ECOG-PS       | Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status                                            |
| EGFR          | Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)                             |
| EMA           | Europäische Arzneimittelagentur                                                                    |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 |
| FDA           | Food and Drug Administration                                                                       |
| G-BA          | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                        |
| GKV           | gesetzliche Krankenversicherung                                                                    |
| IQWiG         | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                   |
| NSCLC         | Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)                                    |
| PFS           | progressionsfreies Überleben                                                                       |
| PROMIS PF-8c  | Patient-reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c           |
| pU            | pharmazeutischer Unternehmer                                                                       |
| RCT           | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)                                   |
| SGB           | Sozialgesetzbuch                                                                                   |
| SUE           | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                                             |
| UE            | unerwünschtes Ereignis                                                                             |
| VAS           | visuelle Analogskala                                                                               |

## **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 Folgenden Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) als Erstlinientherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

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

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR; Erstlinientherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> </ul> |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Beim EGFR-mutierten NSCLC handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Dabei wählt der pU aus den festgelegten Therapieoptionen Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed aus.

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.

## Ergebnisse

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie PAPILLON ist für die Nutzenbewertung relevant. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR in der Erstlinientherapie

abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass der für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitt nicht vollständig vorgelegt wurde. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Folgenden wird zunächst die Studie PAPILLON beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung erläutert.

### ***Studienpool und Studiendesign***

Die Studie PAPILLON ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed gegenüber Carboplatin + Pemetrexed. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht plattenepithelialen NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR. Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine Vorbehandlung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC erhalten haben. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

In der Studie PAPILLON wurden insgesamt 308 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 153) oder dem Vergleichsarm (N = 155) zugeteilt.

Die Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Interventionsarm entspricht weitgehend der Fachinformation. Die Kombination von Carboplatin und Pemetrexed im Vergleichsarm der Studie PAPILLON ist für die vorliegende Indikation in den jeweiligen Fachinformationen nicht zugelassen (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). Das Therapieregime in der Studie PAPILLON entspricht jedoch der Empfehlung in der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Primärer Endpunkt der Studie PAPILLON ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### ***Datenschnitte***

Für die Studie PAPILLON wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 03.05.2023: präspezifizierte primäre Analyse aller Endpunkte, geplant nach Eintreten von 200 PFS Ereignissen
- 2. Datenschnitt vom 31.10.2023: nicht präspezifizierte Analyse zum Gesamtüberleben; von den Zulassungsbehörden angefordert

***Auswertungen zum vorgelegten Datenschnitt vom 03.05.2023 sind nicht geeignet***

Der pU stellt in seinem Modul 4 C den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 03.05.2023 vollständig dar. Für den aktuellen 2. Datenschnitt vom 31.10.2023 legt der pU ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Der pU gibt für diesen Datenschnitt an, dass dieser durch die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) zur Aktualisierung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben angefordert wurde. Dies lässt sich jedoch anhand der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollziehen. Unabhängig davon hat auch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) einen weiteren Datenschnitt zur Aktualisierung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Rahmen des Zulassungsprozesses angefordert, woraufhin der pU den 2. Datenschnitt vom 31.10.2023 vorgelegt hat.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der 2. Datenschnitt vom 31.10.2023 wurde von der EMA angefordert und stellt den aktuellsten Datenschnitt dar. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegen ca. 6 Monate, was im vorliegenden Fall einer rund 40 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren noch 70 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (46 %) und 24 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (15 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Der 2. Datenschnitt enthält somit einen relevant höheren Informationsgehalt. Gemäß Modulvorlage ist für die Nutzenbewertung somit der 2. Datenschnitt vom 31.10.2023 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pU legt für den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Der Datenschnitt ist somit unvollständig aufbereitet und die Auswertungen im Dossier des pU sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung Auswertungen zum aktuellsten, 2. Datenschnitt relevant. Diese wurden vom pU nicht vollständig vorgelegt, das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig.

**Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed.

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

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR; Erstlinientherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Beim EGFR-mutierten NSCLC handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</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 Folgenden Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) als Erstlinientherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

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

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR; Erstlinientherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> </ul> |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Beim EGFR-mutierten NSCLC handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Dabei wählt der pU aus den festgelegten Therapieoptionen Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed aus.

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.

### 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 27.11.2024)

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 wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed vs. Carboplatin + Pemetrexed

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Studienkategorie                                                  |                                             |                            | Verfügbare Quellen                 |                                                    |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat]) | Publikation (ja / nein [Zitat]) |
| Studie CR108850 (PAPILLON <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ja                                                                | ja                                          | nein                       | ja [2,3]                           | ja [4-6]                                           | ja [7]                          |
| <p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> |                                                                   |                                             |                            |                                    |                                                    |                                 |

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Die Studie PAPILLON ist für die Nutzenbewertung relevant. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR in der Erstlinientherapie abzuleiten. Dies ist darin begründet, dass der für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitt nicht vollständig vorgelegt wurde. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig.

Im Folgenden wird zunächst die Studie PAPILLON beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung erläutert.

### **I 3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed vs. Carboplatin + Pemetrexed (mehrseitige Tabelle)

| Studie   | Studiendesign        | Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)                                           | Studiendauer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ort und Zeitraum der Durchführung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>                                                      |
|----------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PAPILLON | RCT, offen, parallel | <p>erwachsene Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht plattenepithelialen NSCLC mit primärer EGFR-Exon-20-Ins aktivierender Mutation</li> <li>ohne vorherige Behandlung für die fortgeschrittene Erkrankung<sup>b</sup></li> <li>ECOG-PS 0 oder 1</li> </ul> | <p>Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed (N = 153)</p> <p>Carboplatin + Pemetrexed (N = 155)<sup>c</sup></p> | <p>Screening: bis zu 28 Tage</p> <p>Behandlung<sup>d</sup>: bis zur Krankheitsprogression<sup>e</sup>, nicht akzeptabler Toxizität, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder der Patientin / des Patienten oder Tod</p> <p>Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Loss to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende</p> | <p>131 Studienzentren in Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Polen, Portugal, Republik Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika, Vereinigtes Königreich</p> <p>12/2020–laufend</p> <p>Datenschnitte<sup>f</sup>:<br/>03.05.2023<sup>g</sup><br/>31.10.2023<sup>h</sup></p> | <p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p> |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed vs. Carboplatin + Pemetrexed (mehreseitige Tabelle)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|---------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Vorherige adjuvante und neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie (abgeschlossen <math>\geq 12</math> Monate vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung) oder lokale Strahlentherapie der Lunge (abgeschlossen <math>&gt; 6</math> Monate vor Randomisierung) sowie palliative Strahlentherapie an anderen Läsionen (abgeschlossen <math>\geq 7</math> Tage vor Randomisierung) waren erlaubt. Gemäß Studienprotokoll war eine vorherige Monotherapie mit einem zugelassenen EGFR-TKI (d. h. Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib oder Osimertinib) für die fortgeschrittene Erkrankung erlaubt, sofern prädefinierte Kriterien erfüllt waren. 4 der insgesamt 308 Patientinnen und Patienten erhielten vor Studieneinschluss eine Behandlung mit EGFR-TKI für die fortgeschrittene Erkrankung (Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed [n = 1]; Carboplatin + Pemetrexed [n = 3]).</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, die einer Behandlung mit Carboplatin + Pemetrexed zugeteilt worden waren, konnten bei Krankheitsprogression (RECIST 1.1; bestätigt gemäß BICR) im Rahmen der Studie auf eine Amivantamab-Monotherapie umgestellt werden.</p> <p>d. Ab Studienprotokoll Amendment 3 (07.08.2023) haben die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, die Behandlung in einer Open-Label-Extensionsphase bis zur abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens fortzusetzen. Patientinnen und Patienten, die während der Open-Label-Extensionsphase weiterhin von der Studienbehandlung profitieren (gemäß der Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüfarztes) können im Rahmen einer Langzeit-Extensionsphase weiterhin Zugang zur Studienbehandlung erhalten. Die Langzeit-Extensionsphase endet, wenn alle Patientinnen und Patienten die Studienbehandlung beendet oder abgebrochen haben, oder 2 Jahre nach der lokalen Zulassung der Studienmedikation für die vorliegende Indikation.</p> <p>e. Ein Fortsetzen der Studienbehandlung war auch nach radiografischer Krankheitsprogression (RECIST 1.1) in Absprache mit dem klinischen Monitor möglich, wenn im Einklang mit der lokalen Behandlungspraxis und gemäß Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.</p> <p>f. Zudem wurde ein weiterer Datenschnitt im Rahmen des 120-Tage Sicherheits-Update für die FDA durchgeführt.</p> <p>g. primäre Analyse nach Erreichen von 200 PFS-Ereignissen</p> <p>h. Gemäß Angaben des pU handelt es sich bei diesem Datenschnitt um ein Update des Gesamtüberlebens für die FDA. Auch die EMA hat diesen Datenschnitt im Zulassungsprozess angefordert.</p> <p>BICR: verblindetes, zentrales und unabhängiges Komitee; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; ins: Insertionsmutation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Behandlung mit EGFR-TKI; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |               |            |                                                                     |              |                                   |                                                     |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed vs. Carboplatin + Pemetrexed (mehrseitige Tabelle)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PAPILLON                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Zyklen 1–4 (jeweils 21-Tage-Zyklus):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amivantamab <ul style="list-style-type: none"> <li>Zyklus 1: 350 mg i. v. an Tag 1; 1.050 mg i. v. an Tag 2; anschließend 1400 mg i. v. an Tag 8, 15<sup>a</sup></li> <li>Zyklus 2: 1400 mg i. v. an Tag 1<sup>b</sup></li> <li>Zyklus 3 + 4: 1750 mg i. v. an Tag 1 eines Zyklus<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>Carboplatin 5 mg/ml/min (AUC 5)<sup>d</sup> i. v. an Tag 1 eines Zyklus</li> <li>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines Zyklus</li> </ul> <p>gefolgt von einer Erhaltungstherapie (ab Zyklus 5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amivantamab: 1750 mg i. v., an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus<sup>c</sup></li> <li>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v., an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</li> </ul> | <p>Zyklen 1–4 (jeweils 21-Tage-Zyklus):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Carboplatin 5 mg/ml/min (AUC 5)<sup>d</sup> i. v. an Tag 1 eines Zyklus</li> <li>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines Zyklus</li> </ul> <p>gefolgt von einer Erhaltungstherapie (ab Zyklus 5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</li> </ul> |
| <p><b>Dosisanpassung:</b></p> <p><i>Carboplatin und Pemetrexed</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosisanpassungen (maximal 2 Dosisreduktionen pro Wirkstoff) und -verzögerungen gemäß Fachinformation und lokaler Vorschriften erlaubt</li> <li>Wiederaufnahme der Behandlung bei Abklingen der Nebenwirkung auf CTCAE-Grad ≤ 1 oder Baseline</li> <li>Pemetrexed: Behandlungsabbruch bei Auftreten von schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und 2 Dosisreduktionen oder sofortiger Behandlungsabbruch bei Auftreten schwerer Neurotoxizität (CTCAE-Grad ≥ 3)</li> </ul> <p><i>Amivantamab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosisunterbrechung bei Auftreten schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>e</sup></li> <li>bei Dosisunterbrechung &gt; 7 Tage, Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis bzw. Behandlungsabbruch bei UE mit CTCAE-Grad 4<sup>f,g,h</sup></li> <li>Re-eskalation der Dosis während der Erhaltungstherapie erlaubt, sofern eine Dosisreduktion im Rahmen der Kombinations-Chemotherapie erforderlich war<sup>i</sup></li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>systemische Krebstherapien zur Behandlung des (lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem) NSCLC<sup>j</sup></li> <li>adjuvante und neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie (&lt; 12 Monate vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung)</li> <li>vorherige Therapie mit experimentellen EGFR-TKI-Wirkstoffen, die auf Exon-20-Insertionsmutationen gerichtet waren, einschließlich TAK788 oder Poziotinib</li> <li>Lebendimpfstoffe (&lt; 3 Monate vor Randomisierung)</li> <li>Prüfinterventionen (&lt; 6 Wochen vor Randomisierung)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed vs. Carboplatin + Pemetrexed (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Vergleich |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|        | <b>Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amivantamab: <ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide (Zyklus 1, Tag 1: 20 mg Dexamethason; Zyklus 1, Tag 2: 10 mg Dexamethason oder 40 mg Methylpredisolon) i. v.<sup>k,l</sup></li> <li>Antihistaminikum (Diphenhydramine oder ein Äquivalent) 25–50 mg i. v. oder p. o., ab Zyklus 1<sup>k</sup></li> <li>Fiebersenkende Mittel (Paracetamol oder ein Äquivalent) 650–1000 mg i. v. oder p. o., ab Zyklus 1<sup>k</sup></li> <li>optional ab Zyklus 1: Histamin-H<sub>2</sub> Antagonist (Ranitidin oder ein Äquivalent) 50 mg i. v.; antiemetische Therapie (Ondansetron oder ein Äquivalent) 8–16 mg i. v. oder p. o.</li> </ul> </li> <li>Pemetrexed: <ul style="list-style-type: none"> <li>Folsäure (350–1000 µg täglich) p. o., ab 7 Tage vor Behandlungsbeginn bis 21 Tage nach Gabe der letzten Dosis</li> <li>Vitamin-B12-Injektion (1000 µg) i. m. innerhalb von 7 Tagen nach Zyklus 1, Tag 1 und anschließend 1-mal alle 3 Zyklen</li> <li>Kortikosteroide (äquivalent zu 4 mg Dexamethason) p. o., 2-mal täglich, 1 Tag vor bis 1 Tag nach Pemetrexed-Gabe</li> </ul> </li> </ul> <b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Andere Krebsmedikationen, Prüfpräparate, Strahlentherapie der zu bewertenden Tumorläsionen</li> <li>Lebendimpfstoffe</li> <li>in Kombination mit Carboplatin: Phenytoin, Fosphenytoin, Aminoglykoside</li> <li>Ibuprofen: 2 Tage bevor bis 2 Tage nach Pemetrexed-Gabe</li> <li>Begleitmedikationen, die den Magnesiumspiegel im Serum senken könnten</li> </ul> |           |
|        | a. 1400 mg Tag 2 bzw. 1750 mg an Tag 8 und 15 bei einem Körpergewicht von ≥ 80 kg<br>b. 1750 mg bei einem Körpergewicht von ≥ 80 kg<br>c. 2100 mg bei einem Körpergewicht von ≥ 80 kg<br>d. maximal 750 mg<br>e. bei Auftreten von UEs mit CTCAE-Grad 2 kann eine Dosisunterbrechung in Betracht gezogen werden<br>f. 2-stufige Dosisreduktion je nach Körpergewicht möglich (siehe Fachinformation [8]); Abbruch der Studienbehandlung, sofern eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist.<br>g. Fortsetzung der Studienbehandlung in reduzierter Dosis nach Abklingen der Nebenwirkung auf CTCAE-Grad ≤ 1 oder Baseline<br>h. Behandlungsabbruch bei Auftreten von Ausschlag und IRR mit CTCAE-Grad 4. Bei Auftreten von IRR mit CTCAE-Grad 3 sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei symptomatischer Pneumonitis (CTCAE-Grad ≥ 2), sollte die Behandlung mit Amivantamab unterbrochen werden. Bei bestätigter ILD / Pneumonitis jeglichen Schweregrads, sollten sämtliche Komponenten der Studienmedikation abgebrochen werden.<br>i. Re-eskalation von Amivantamab in 350 mg-Schritten pro Zyklus auf eine Ziel-Dosis von bis zu 2100 mg<br>j. Gemäß Studienprotokoll war eine vorherige Monotherapie mit einem zugelassenen EGFR-TKI (d. h. Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib oder Osimertinib) für die fortgeschrittene Erkrankung erlaubt, sofern prädefinierte Kriterien erfüllt waren.<br>k. erforderliche Begleitmedikation<br>l. optional ab Zyklus 1, Tag 8: Dexamethason 10 mg oder Methylprednisolon 40 mg i. v. oder p. o.                                                |           |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed vs. Carboplatin + Pemetrexed (mehrseitige Tabelle)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Intervention | Vergleich |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|
| AUC: Area under the Curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; i. m.: intramuskulär; IRR: infusionsbedingte Reaktion; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; p. o.: peroral; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis |              |           |

Die Studie PAPILLON ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed gegenüber Carboplatin + Pemetrexed. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht plattenepithelialen NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR. Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine Vorbehandlung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC erhalten haben. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer Rückenmarkskompression, unkontrollierten tumorbedingten Schmerzen oder Diabetes mellitus. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

In der Studie PAPILLON wurden insgesamt 308 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 153) oder dem Vergleichsarm (N = 155) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), Vorgeschichte von Hirnmetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Therapie mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (ja vs. nein). Der Stratifizierungsfaktor vorherige Therapie mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor wurde vom pU nicht für die Analysen verwendet, aufgrund einer ungleichen Verteilung zwischen den Gruppen mit bzw. ohne eine solche Vortherapie (4 vs. 304 Patientinnen und Patienten).

Die Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Interventionsarm entspricht weitgehend der Fachinformation [8]. Die Kombination von Carboplatin und Pemetrexed im Vergleichsarm der Studie PAPILLON ist für die vorliegende Indikation in den jeweiligen Fachinformationen nicht zugelassen (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) [9-11]. Das Therapieregime in der Studie PAPILLON entspricht jedoch der Empfehlung in der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [12].

Nach Krankheitsprogression war es für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm möglich, auf eine Amivantamab-Monotherapie als Folgetherapie umgestellt zu werden. Vor der Umstellung auf eine Amivantamab-Folgetherapie wurde die Eignung der Patientinnen und Patienten für die Behandlung erneut in einem Screening anhand mehrerer Kriterien geprüft

(u. a. ECOG-PS  $\leq 1$ ; Unterschrift einer Einverständniserklärung; Einsatz geeigneter Verhütungsmethoden).

Primärer Endpunkt der Studie PAPILLON ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### **Datenschnitte**

Für die Studie PAPILLON wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 03.05.2023: präspezifizierte primäre Analyse aller Endpunkte, geplant nach Eintreten von 200 PFS Ereignissen
- 2. Datenschnitt vom 31.10.2023: nicht präspezifizierte Analyse zum Gesamtüberleben; von den Zulassungsbehörden angefordert

Zudem wurde ein weiterer Datenschnitt im Rahmen des 120-Tage Sicherheits-Update für die Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt. Ein finaler Datenschnitt für das Gesamtüberleben ist für etwa 48 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten geplant (erwartete Anzahl von 210 Todesfällen).

### **Auswertungen zum vorgelegten 1. Datenschnitt vom 03.05.2023 sind nicht geeignet**

Der pU stellt in seinem Modul 4 C den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 03.05.2023 vollständig dar. Für den aktuellen 2. Datenschnitt vom 31.10.2023 legt der pU ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Der pU gibt für diesen Datenschnitt an, dass dieser durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA zur Aktualisierung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben angefordert wurde. Dies lässt sich jedoch anhand der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollziehen. Unabhängig davon hat auch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) einen weiteren Datenschnitt zur Aktualisierung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Rahmen des Zulassungsprozesses angefordert, woraufhin der pU den 2. Datenschnitt vom 31.10.2023 vorgelegt hat.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Der 2. Datenschnitt vom 31.10.2023 wurde von der EMA angefordert und stellt den aktuellsten Datenschnitt dar. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegen ca. 6 Monate, was im vorliegenden Fall einer rund 40 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren noch 70 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (46 %) und 24 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (15 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Der 2. Datenschnitt enthält somit einen relevant höheren Informationsgehalt. Gemäß Modulvorlage ist für die Nutzenbewertung somit der

2. Datenschnitt vom 31.10.2023 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pU legt für den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Der Datenschnitt ist somit unvollständig aufbereitet und die Auswertungen im Dossier des pU sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung Auswertungen zum aktuellsten, 2. Datenschnitt relevant. Diese wurden vom pU nicht vollständig vorgelegt, das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig.

### **Anmerkung zu den Auswertungen zu den Endpunkten Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen**

In der Studie PAPILLON wurden die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Patient-reported Outcomes Measurement Information System Physical Function Short Form 8c (PROMIS PF-8c), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) sowie der Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Die Erhebungen erfolgten in beiden Studienarmen zum Tag 1 des 1. Zyklus der Studienmedikation, alle 2 Zyklen am Tag 1 des Zyklus (circa alle 6 Wochen) und zum Behandlungsende. Nach dem Abbruch der Studienmedikation erfolgten die Erhebungen für maximal 1 Jahr (alle 12 Wochen). Unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ) wurden in der Studie PAPILLON in beiden Armen ab der 1. Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation beobachtet.

Die oben beschriebene Dauer der Nachbeobachtung gilt jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten in der Studie. Für patientenberichtete Endpunkte wurden Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die auf eine Behandlung mit einer Amivantamab-Monotherapie wechselten, bis zum Abbruch der Folgetherapie mit Amivantamab oder für mindestens 1 Jahr nachbeobachtet, je nachdem welcher Zeitraum länger war. Für UEs wurden diese Patientinnen und Patienten bis 30 Tage nach Abbruch der Folgetherapie mit Amivantamab weiterbeobachtet. Patientinnen und Patienten, die die Folgetherapie mit Amivantamab erhalten haben, wurden somit länger als andere in die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten nachbeobachtet. Diese längere Nachbeobachtung wird in den vom pU vorgelegten Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte und Endpunkte zu UEs berücksichtigt. Weiterhin wurden bei allen Patientinnen und Patienten UEs länger als 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation dokumentiert, wenn diese nach Beurteilung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. In Modul 4 C beschreibt der pU nicht, inwiefern diese UEs mit einem vermuteten

Kausalzusammenhang ebenfalls in die Auswertungen eingehen. Eine Berücksichtigung von derart selektiv erhobenen Ereignissen (aufgrund einer Kausalitätseinschätzung oder aufgrund einer selektiven Nachbeobachtung in Abhängigkeit von der Folgetherapie) in den Auswertungen ist nicht sachgerecht.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR in der Erstlinientherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR; Erstlinientherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</b> (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Beim EGFR-mutierten NSCLC handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie PAPILLON für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR in der Erstlinientherapie

einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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. Janssen Research & Development. A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; study CR108850; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
3. Johnson & Johnson. A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions (PAPILLON); study CR108850; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2024.
4. Janssen Research & Development. A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions (PAPILLON) [online]. 2025 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04538664>.
5. Janssen-Cilag International. A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506033-29-00>.
6. Janssen-Cilag International. A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins-mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000633-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000633-40).
7. Zhou C, Tang KJ, Cho BC et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med 2023; 389(22): 2039-2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306441>.
8. Janssen-Cilag. Rybrevant 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2024 [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

9. medac. Pemetrexed medac 100 mg/ 500 mg/ 1000 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 08.2022 [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. medac. Carbomedac 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2023 [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2025 [Zugriff: 04.04.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-998/AM-RL-VI-Off-label-2025-03-21.pdf>.
12. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 3.0. 2024.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

| Suchstrategie                                          |
|--------------------------------------------------------|
| 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

| Suchstrategie                                                |
|--------------------------------------------------------------|
| amivantamab* OR (JNJ 61186372) OR JNJ61186372 OR JNJ-6118637 |

#### 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)

| Suchstrategie                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 3-12 angegeben.*

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema

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

<sup>a</sup>: 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 1-13 aufgeführt.

Tabelle 1-14: 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> Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5 | 3                                                   |
| 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> Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5 | 4                                                   |
| 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 1-14 wieder zu beginnen. Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib siehe Lazertinib Fachinformation für Informationen zu Dosisänderungen.*

Tabelle 1-15: 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

|                                                                                                                                               | Seite        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <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 C, 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.6</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.11        |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....                                                | II.14        |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....                                                                   | II.14        |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....                                                                        | II.15        |
| <b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).II.16</b>                                                 | <b>II.16</b> |
| <b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>                                                                                                          | <b>II.16</b> |
| <b>II 2.2 Verbrauch.....</b>                                                                                                                  | <b>II.17</b> |
| <b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>                                           | <b>II.18</b> |
| <b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>                                                                            | <b>II.18</b> |
| <b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>                                                                                                       | <b>II.19</b> |
| <b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>                                                                         | <b>II.21</b> |
| <b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>                                                                                                        | <b>II.24</b> |
| <b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 C, Abschnitt 3.6) .....</b> | <b>II.25</b> |
| <b>II 4 Literatur .....</b>                                                                                                                   | <b>II.26</b> |

## II Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                            | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....                                                                           | II.15        |
| Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige<br>Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | II.21        |

## 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

| Abkürzung | Bedeutung                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALK       | anaplastische Lymphomkinase                                                                                                                                                                                 |
| AOK       | Allgemeine Ortskrankenkasse                                                                                                                                                                                 |
| AUC       | Area under the Curve                                                                                                                                                                                        |
| BRAF      | Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B                                                                                                                                                                |
| 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)                                                                                                                                             |
| pU        | pharmazeutischer Unternehmer                                                                                                                                                                                |
| RET       | Rearranged during Transfection                                                                                                                                                                              |
| RKI       | Robert Koch-Institut                                                                                                                                                                                        |
| ROS1      | C-ros Oncogene 1                                                                                                                                                                                            |
| TRM       | Tumorregister München                                                                                                                                                                                       |
| 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 C, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (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 ist Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) indiziert.

In der Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen anaplastische-Lymphomkinase [ALK], Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog [KRAS] G12C, Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens [METex14], 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.

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].

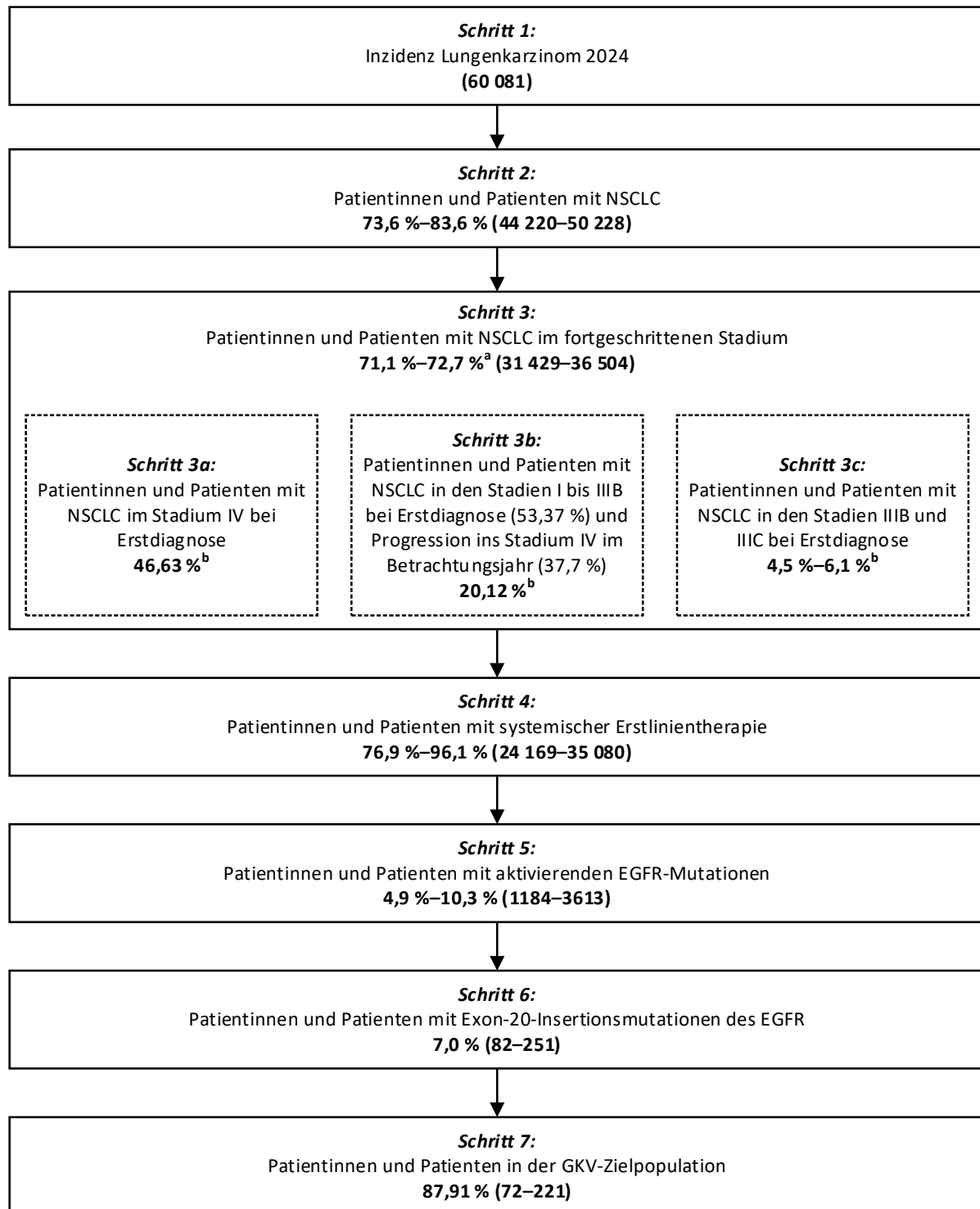
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass ein therapeutischer Bedarf an einer zielgerichteten Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR besteht, die zu einer verbesserten Prognose dieser Patientinnen und Patienten führt. Die Therapieziele seien neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens eine möglichst nachhaltige Symptomkontrolle unter der Tumorthherapie und damit einhergehend eine Verzögerung der symptomatischen Progression sowie der Erhalt der Lebensqualität.

## **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. Der pU orientiert sich in weiten Teilen an früheren Beschlüssen in ähnlichen Anwendungsgebieten (siehe dazu im Folgenden bei den entsprechenden Schritten) und den dort angesetzten Anteilswerten.



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

a. Anteilsspanne von Schritt 3 resultiert aus der Summe der Anteilswerte für die Teilschritte 3a bis 3c;

Abweichungen rundungsbedingt

b. Angabe basierend auf den Tragenden Gründen zum Beschluss von Trastuzumab deruxtecán (2024) [3]

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; 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 [4]. 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 [3,5,6] 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 [3]. Den Tragenden Gründen [3] 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 [3]. 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 [3].

### ***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 [3]. 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) [3,6] 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 Bochet 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: Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Insertionsmutationen zieht der pU eine Auswertung des prospektiven CRISP-Registers [15] heran. Die Auswertung umfasst laut pU Angaben zu 805 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC sowie einer EGFR-Mutation. Von diesen wiederum weisen 7,0 % (56 Patientinnen und Patienten) Exon-20-Insertionsmutationen auf. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet der pU eine Anzahl von 82 bis 251 Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.

#### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,91 % [16,17] ermittelt der pU eine Anzahl von 72 bis 221 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **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 tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend 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 [4]. 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 [18]. 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) [3] – 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 IV progredieren (Schritt 3b). Es ist darauf hinzuweisen, dass durch dieses Vorgehen einerseits keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die von einem früheren Stadium (I bis IIIA) in die Stadien IIIB oder IIIC progredieren. Andererseits werden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits in den Vorjahren im Stadium IIIB oder IIIC diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren und bereits eine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben können. 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 angemerkt [8,9], sind für die Anteilswerte zur Stadienverteilung weitere Unsicherheiten (z. B. hoher Anteil mit unbekanntem Stadium) zu beachten.[8,9] Zudem basieren die Angaben zu den Anteilswerten für die Schritte 3a bis 3c zum Teil auf früheren UICC-Auflagen.

Des Weiteren wird in der Publikation des TRM [19], 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**

Es ist anzumerken, dass als Obergrenze im Sinne eines Maximalansatzes grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 eine Erstlinientherapie infrage kommt.

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.

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

In aktuelleren Verfahren aus den Jahren 2021 bis 2024 [9,20,21] 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. [22] bzw. einer Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [23]. 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: Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Insertionsmutation des EGFR**

Zu dem Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit Exon-20 des EGFR ist basierend auf der vom pU mitgelieferten Auswertung des CRISP-Registers [15] folgendes zu beachten: Der Anteilswert beruht vermutlich auf dem Anteil von Exon-20 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-20-Insertionsmutation verteilen.

Im früheren Verfahren zu Amivantamab aus dem Jahr 2022 [24] wurde von einem Anteil der Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR in Höhe von 5,1 %, auf Grundlage einer früheren Auswertung des CRISP-Registers, ausgegangen. Der Publikation Schuette et al. zur REASON-Studie [14], die der pU zur Bestimmung der Obergrenze von Schritt 5 heranzieht, ist ein etwas höherer Anteilswert an Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR (9,5 %) zu entnehmen, als vom pU veranschlagt (7,0 %). Somit liegen die Anteilswerte zur Exon-20-Insertionsmutation in einem ähnlichen Bereich < 10 %.

### **Weiterer Bewertungsaspekt**

Gemäß den Hinweisen des G-BA zum vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome (siehe Abschnitt II 1.3.1). Zudem kommen laut Anwendungsgebiet von Pemetrexed [25] (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 (PAPILLON) 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 Vorliegen anderer spezifischer EGFR-Mutationen [26]. Andererseits geht aus der Auswertung des prospektiven CRISP-Registers [15], die der pU im Rahmen von Schritt 6 für die Bestimmung des Anteils von Exon-20-Insertionsmutationen an allen EGFR-Mutationen heranzieht, hervor, dass keiner der Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie (n = 23 mit spezifischer EGFR-Mutation) eine Insertionsmutation des Exon 20 aufwies. Für den Anteilswert von Exon-20-Insertionsmutationen (9,5 %), der der Publikation von Schuette et al. [14] entnommen werden kann, ist hingegen unklar, ob darin auch Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie enthalten sind. Folglich ist davon auszugehen, dass durch den Berechnungsschritt 6 implizit ein Ausschluss von Plattenepithelkarzinomen stattfindet.

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

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung 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 geht für die Jahre 2025 bis 2029 von einem Anstieg der Inzidenz aus. Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Vorgehens (siehe dort Schritt 1, sowie die entsprechende Bewertung in Abschnitt II 1.3.2) prognostiziert er für das Jahr 2029 eine Anzahl von 61 184 neu am Lungenkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten. Für die GKV-Zielpopulation berechnet der pU, ebenfalls ausgehend von einer jährlichen Wachstumsrate von 0,36 % (vgl. Schritt 1), eine Spanne von 77 bis 225 Patientinnen und Patienten im Jahr 2029. Der pU führt aus, dass die Berechnungen mit Unsicherheiten (z. B. durch Veränderungen in der Diagnostik) behaftet sind.

### 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<br>+ Carboplatin<br>+ Pemetrexed                                                                                                                                                | Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR; Erstlinientherapie | 72–221                                             | Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insbesondere aufgrund des zu gering angesetzten EGFR-Anteils (siehe die Bewertung zu Schritt 5) tendenziell unterschätzt. |
| <p>a. Angabe des pU</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                                                                                                    |                                                    |                                                                                                                                                                                                                     |

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder
- 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

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,25,27-32].

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 [33]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchentliche Zyklusdauer zugrunde und verweist dabei auf die Tragenden Gründe zu dem Beschluss von Selpercatinib aus dem Jahr 2021 [6]. Des Weiteren geht er – mit Verweis auf die Tragenden Gründe zu Selpercatinib [6] – bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

In den Fachinformationen [1,25,27-32] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [33] ist – mit Ausnahme von Carboplatin als Teil der zu bewertenden Kombinationstherapie – keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. In der vorliegenden Bewertung wird 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 weitestgehend den Fachinformationen [1,25,27-32].

Der Verbrauch von allen Wirkstoffen 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 [34].

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 PAPILLON [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 [33] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m<sup>2</sup> KOF bzw. 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 [33] sowie unter Verweis auf die Tragenden Gründe zu Selpercatinib aus dem Jahr 2021 [6] eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF an. Für die Kombination mit nab-Paclitaxel könnte auch auf Basis der Fachinformation [30] für Carboplatin die empfohlene Dosierung von AUC von 6 mg \* min/ml veranschlagt werden.

## **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 Pemetrexed) 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 Cisplatin entstehen zur Erreichung einer Dosis (inkl. Verwurf) von 150 mg und 160 mg höhere Kosten als vom pU veranschlagt, da der pU nicht ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert.

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 [1,25,27-32,35] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. So fallen für Amivantamab, Cisplatin, Pemetrexed und Paclitaxel Kosten für die Begleit- bzw. Prämedikation an. Für alle Wirkstoffe fallen Kosten für die Infusionstherapie 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 setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel [36].

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 Angabe des pU zur Summe der Jahrestherapiekosten (Modul 3 C, Abschnitt 3.3.5) für die Kombinationstherapie im 1. Behandlungsjahr umfasst – abweichend zu seinen Angaben bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (Modul 3 C, 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 C, 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 C, 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 C, Abschnitt 3.3.5) sind zum aktuellen Sachstand überschätzt [36].

## **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 für das 1. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patienten in Höhe von 187 046,20 € und je Folgejahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 174 284,12 €. 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 II 2.3). Die Arzneimittelkosten je Folgejahr sind plausibel. 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). Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für das 1. Behandlungsjahr zum aktuellen Sachstand plausibel und je Folgejahr überschätzt (siehe Abschnitt II 2.4).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Für die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist folgendes zu beachten:

Für alle Kombinationstherapien mit Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten unterschätzt, da der pU ein Importpräparat heranzieht (siehe Abschnitt II 2.3).

Für alle weiteren Kombinationstherapien sind die Arzneimittelkosten (in der Größenordnung) plausibel, obwohl der pU beispielsweise Präparate von verschiedenen Herstellern kombiniert oder wirtschaftlichere Stückelungen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt II 2.3).

Für alle Wirkstoffe fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Kosten für die Infusionstherapie) an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Für alle Wirkstoffe sind die vom pU angegebenen 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 (mehrseitige 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<br>+ Carboplatin<br>+ Pemetrexed                                     | Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR; Erstlinientherapie | 1. Jahr:<br>182 866,20<br>Folgejahre:<br>170 404,12 | 1. Jahr:<br>0<br>Folgejahre:<br>0                                 | 1. Jahr:<br>4180,00<br>Folgejahre:<br>3880,00                          | 1. Jahr:<br>187 046,20<br>Folgejahre:<br>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 im 1. Jahr zum aktuellen Sachstand 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 (mehrsseitige 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>                                            |                                                                                                                    |                                      |                                                                   |                                                                        |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Cisplatin                                                                        | Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR; Erstlinientherapie |                                      |                                                                   |                                                                        |                                         | Für alle Kombinationstherapien mit Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten unterschätzt, da der pU ein Importpräparat verwendet. Für alle weiteren Kombinationstherapie sind die Arzneimittelkosten (in der Größenordnung) plausibel, obwohl der pU beispielsweise Präparate von verschiedenen Herstellern kombiniert oder wirtschaftlichere Stückelungen zur Verfügung stehen.<br>Für alle Wirkstoffe fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel. |
| + Vinorelbin <sup>b</sup>                                                        |                                                                                                                    | 6968,18–8591,08                      | 0                                                                 | 5220,00                                                                | 12 188,18–13 811,08                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| + Gemcitabin                                                                     |                                                                                                                    | 10 015,61–10 544,05                  | 0                                                                 | 5220,00                                                                | 15 235,61–15 764,05                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| + Docetaxel                                                                      |                                                                                                                    | 10 482,63                            | 0                                                                 | 3480,00                                                                | 13 962,63                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| + Paclitaxel                                                                     |                                                                                                                    | 17 896,94                            | 0                                                                 | 3480,00                                                                | 21 376,94                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| + Pemetrexed                                                                     |                                                                                                                    | 20 724,27                            | 0                                                                 | 3480,00                                                                | 24 204,27                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Carboplatin                                                                      |                                                                                                                    |                                      |                                                                   |                                                                        |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| + Vinorelbin <sup>b</sup>                                                        |                                                                                                                    | 13 727,03–14 821,49                  | 0                                                                 | 5220,00                                                                | 18 947,03–20 041,49                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| + 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                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Carboplatin + nab-Paclitaxel                                                     |                                                                                                                    | 51 263,36                            | 0                                                                 | 6960,00                                                                | 58 223,36                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige 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 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------|
| <p>a. Angaben des pU<br/> b. Die Angaben beziehen sich auf Vinorelbin intravenös.<br/> EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                 |                                      |                                                                   |                                                                        |                                         |           |

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er erläutert zudem, dass eine Behandlung laut Fachinformation von Amivantamab bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist [1]. 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 C, 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. 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.
4. 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].
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. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL:  
[https://www.iqwig.de/download/ga17-02\\_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfk\\_d\\_arbeitspapier\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfk_d_arbeitspapier_v1-0.pdf).

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. AIO Studien. CRISP Interim analysis: NSCLC stage IV, IIIB/C palliative. Database cut 30.09.2023. 2023.
16. 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>.

17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Oktober 2024. 2024.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Krebs, Lunge (ICD C33-C34) [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).
19. Tumorregister München. ICD-10 C34; Nicht-kleinzell. BC; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N\\_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-86\\_osimertinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-86_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
21. 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>.
22. Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer; a systematic review and meta-analysis [online]. 2016 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.oncotarget.com/article/12587/text/>.
23. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care; Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152: 174-184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amivantamab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-05\\_amivantamab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-05_amivantamab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
25. Accord Healthcare. Fachinformation Pemetrexed Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed-Dinatrium) [Stand: September 2023]. 2023.
26. 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>.
27. Accord Healthcare. Fachinformation Vinorelbin Accord 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2023]. 2023.

28. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2023]. 2023.
29. Teva. Fachinformation Paclitaxel-GRY 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2022]. 2022.
30. ratiopharm. Fachinformation Pazenir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Paclitaxel) [Stand: März 2022]. 2022.
31. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel) [Stand: Oktober 2023]. 2023.
32. Hexal. Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2023 [Zugriff: 21.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2024.
34. 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>.
35. Hikma Pharma. Fachinformation Carboplatin [online]. 01.2023 [Zugriff: 13.03.2025]. URL: <https://www.hikma.com/media/4qvgfzrs/spcde-carboplatin-3002152-221208.pdf>
36. 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/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-03-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zum\\_Vertrag\\_Hilfstaxe\\_idF\\_36\\_EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-03-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_36_EV.pdf).