

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)

Amivantamab (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, aktivie-
rende EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen, nach platin-
basierter Chemotherapie)

Vom 7. Juli 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Amivantamab (Rybrevant) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Amivantamab ist der 15. Januar 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Januar 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Amivantamab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Amivantamab (Rybrevant) gemäß Fachinformation

Rybrevant als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.07.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel

oder

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib

oder

- Pemetrexed

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin, die Proteinkinase-Inhibitoren Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Nintedanib und Osimertinib sowie die Antikörper Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.

Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ALK-Translokationen, BRAF-, RET- oder ROS1-Mutationen wurden hierbei entsprechend des Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Durvalumab (lokal fortgeschritten, nach Radiochemotherapie): Beschluss vom 04.04.2019
- Atezolizumab (NSCLC): Beschluss vom 16.03.2018
- Pembrolizumab (NSCLC, nach Chemotherapie): Beschluss vom 02.02.2017
- Afatinib (NSCLC, plattenepitheliale Histologie): Beschluss vom 20.10.2016
- Nivolumab (NSCLC, nicht-plattenepitheliale Histologie): Beschluss vom 20.10.2016
- Osimertinib (NSCLC mit EGFR-Mutation): Beschlüsse vom 15.09.2016, 19.10.2017
- Ramucirumab (NSCLC): Beschluss vom 01.09.2016

- Nivolumab (NSCLC): Beschluss vom 04.02.2016
- Afatinib (NSCLC mit EGFR-Mutation): Beschluss vom 05.11.2015
- Nintedanib (NSCLC): Beschluss vom 18.06.2015

Richtlinien:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchial-karzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Da EGFR-positive Tumoren in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweisen, wurden Therapien, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind, nicht in Betracht gezogen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach einer platinbasierten Therapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, und Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist.

a) Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Für Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz die zytotoxischen Chemotherapeutika Docetaxel und Pemetrexed sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib zur Verfügung.

Mit Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinien-Chemotherapie vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist. Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015). In den Leitlinien wird Docetaxel in Kombination mit Nintedanib neben den anderen Chemotherapie-Optionen empfohlen, jedoch gegenüber diesen nicht regelhaft präferiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, vorbehaltlich der Tumorphistologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar angesehen.

Laut der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gelten für die Zweitlinientherapie dieselben Empfehlungen, wie für Patientinnen und Patienten ohne Optionen für eine andere molekular zielgerichtete Therapie. Diesbezüglich werden in der Zweitlinientherapie, neben den oben bereits angeführten Chemotherapien, unter anderen auch Immuncheckpoint-Inhibitoren (Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von >1%) nach alleiniger Chemotherapie sowie die Kombination aus dem Angiogenese-Inhibitor Ramucirumab mit Docetaxel empfohlen.

Laut der aktuell gültigen S-3-Leitlinie mit Stand vom Februar 2018 sollten Patientinnen und Patienten mit seltenen EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen wie EGFR-Wildtyp-Patienten behandelt werden. Konkrete Behandlungsoptionen werden dabei nicht genannt. Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens. In den Hintergrundinformationen wird in der S-3-Leitlinie ausgeführt, dass die Erst- und Zweit-Generations-TKI bei Exon-20-Insertionen unwirksam seien und nicht eingesetzt werden sollten. Spezifische Substanzen, die auch bei EGFR-Exon-20-Insertionen zu einer wirksamen Inaktivierung des mutierten EGFR führen, würden derzeit in Studien überprüft.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Stellenwert der Immuncheckpoint-Inhibitoren (Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von >1%)) in der Behandlung speziell des NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen vom G-BA derzeit als noch nicht hinreichend beurteilbar erachtet. Hierbei findet auch Berücksichtigung, dass die Evidenz zur Anwendung der Immuncheckpoint-Inhibitoren insgesamt bei EGFR-Mutationen ohne zielgerichtete Vortherapie limitiert ist. Vor diesem Hintergrund werden die Immuncheckpoint-Inhibitoren für den vorliegenden Beschluss über die Nutzenbewertung nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für den Angiogenese-Inhibitor Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Ramucirumab wird deshalb nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

In der Gesamtschau werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie Pemetrexed als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Im Zuge einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse kann sich der Stellenwert der Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ändern, was in absehbarer Zeit eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich machen kann.

b) Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist und somit eine Behandlung mit Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed nicht in Betracht gezogen wird. Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten zu, für die eine weitere zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4,

3 und gegebenenfalls 2 sein). Da für diese Patientengruppe nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie etabliert ist, wird für diese Patientengruppe Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Amivantamab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier in Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie und eines adjustierten indirekten Vergleichs über einen Brückenkompator einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Dabei handelt es sich um Daten zu Amivantamab aus der Studie CHRYSALIS und für die zweckmäßige Vergleichstherapie um patientenindividuelle Daten aus dem Clinical Research Platform into molecular Testing, Treatment and Outcome of (non-)small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP)-Register und der Forschungsplattform Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM)-Register.

Datenquelle für die Intervention mit Amivantamab: Studie CHRYSALIS

Bei der Studie CHRYSALIS handelt es sich um eine noch laufende, offene, nicht-randomisierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch betätigtem metastasiertem oder nicht resezierbaren NSCLC. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Die Studie CHRYSALIS ist in zwei Teile unterteilt. Im 1. Teil (Dosisescalation) der Studie soll im relevanten Arm die empfohlene Phase-II-Dosis von Amivantamab als Monotherapie bestimmt werden. Der 2. Teil (Dosisexpansion) der Studie hat in den für die Nutzenbewertung relevanten Armen zum Ziel, die Sicherheit, Verträglichkeit und Antitumoraktivität von Amivantamab als Monotherapie zu bewerten.

Für Teil 2 der Studie muss bei den Patientinnen und Patienten eine messbare Erkrankung nach Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 vorliegen. Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in Teil 2 der Studie erfolgt abhängig vom Mutationsstatus oder ihrer Vortherapie in eine von 7 Kohorten. Die Patientinnen und Patienten erhalten entweder Amivantamab als Monotherapie (Kohorte A–D, MET-1 und MET-2) oder Amivantamab + Lazertinib (Kohorte E).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab betrachtet der pharmazeutische Unternehmer alle Patientinnen und Patienten aus Teil 1 und 2 der Studie CHRYSALIS mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, die Amivantamab als Monotherapie in der zugelassenen Dosierung erhalten haben. Diese Patientinnen und Patienten erhielten Amivantamab intravenös nach den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten behandelt.

Der pharmazeutischen Unternehmer betrachtet für die Nutzenbewertung verschiedene Auswertungspopulationen. Für Endpunkte zur Wirksamkeit wurden 114 Patientinnen und Patienten, die bis zum 04.06.2020 in die Studie eingeschlossen wurden und entweder ≥ 3 Verlaufskontrollen nach Studienbeginn hatten oder die Therapie aus jeglichen Gründen abgebrochen haben (inklusive Progression oder Tod) ausgewertet (Datenschnitt 30.03.2021). Die Population für die Auswertung zu Endpunkten zu Nebenwirkungen umfasst 153 Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (unabhängig vom Datum des Studieneintritts). Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde eine zusätzliche Population von 10 Studienteilnehmenden eingeschlossen, die nach dem 04.06.2020 in die Studie aufgenommen wurden.

Datenquelle für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pharmazeutische Unternehmer zieht aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Register CRISP und nNGM sowie für Auswertungen zu Nebenwirkungen 16 RCTs im erweiterten Anwendungsgebiet des NSCLC heran.

Registerstudie CRISP

CRISP ist ein noch laufendes, offenes, nicht interventionelles, prospektives, klinisches Register, an dem sich etwa 150 Zentren in Deutschland beteiligen. Das Register erfasst Daten zur molekularen Testung, zur Behandlung und zum Erkrankungsverlauf von Patientinnen und Patienten mit NSCLC und kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC). Entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers umfassen primäre und sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben, Ansprechen, Progression, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie und unerwünschte Ereignisse. Im Zuge der Kooperation mit dem Registerbetreiber wurde laut pharmazeutischem Unternehmer ab dem 29.04.2021 eine prospektive Erhebung zu

Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten für die in der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewertete Teilpopulation begonnen.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die vorliegende Nutzenbewertung eine Kohorte des CRISP-Registers heran, die 7 Patientinnen und Patienten mit NSCLC und EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Therapie enthält. Diese Patientinnen und Patienten mussten die Einschlusskriterien der Studie CHRYSALIS erfüllen und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt worden sein, wobei während der Beobachtung mehrere Therapieregime bei den Patientinnen und Patienten eingesetzt werden konnten und die Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mehrfach in die Analyse eingingen. Für die CRISP-Registerstudie legt der pharmazeutische Unternehmer den Datenschnitt vom 30.06.2021 vor.

Registerstudie nNGM

nNGM ist ein noch laufendes, offenes, prospektives Register mit retrospektiver Datenerfassung. Es wurde 2010 durch eine Kooperation des Universitätsklinikum Köln mit über 300 regionalen Krankenhäusern und Arztpraxen gegründet. Das Register ist auf die molekularpathologische Diagnostik von Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs spezialisiert und erfasst neben molekularen auch klinische Daten. Primäre und sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben, Ansprechen, Progression, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie und unerwünschte Ereignisse.

Für die Nutzenbewertung werden Patientinnen und Patienten mit NSCLC und EGFR-Exon-20-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Therapie herangezogen, diese müssen die Einschlusskriterien der Studie CHRYSALIS erfüllen und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt worden sein.

Bei den Patientinnen und Patienten konnten während der Beobachtung mehrere Therapieregime eingesetzt werden, wodurch diese gegebenenfalls mehrfach in die Analyse eingingen. Für die nNGM-Registerstudie wird im Dossier der Datenschnitt vom 08.07.2021 vorgelegt.

RCTs im erweiterten NSCLC-Anwendungsgebiet für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Da im Rahmen der herangezogenen Registerstudien lediglich Informationen mit limitierter Aussagekraft zu Sicherheit und Verträglichkeit zur Verfügung stehen, führt der pharmazeutische Unternehmer eine ergänzende Informationsbeschaffung nach RCTs und nicht randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet NSCLC, unabhängig vom Vorliegen einer EGFR-Mutation (NSCLC mit EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation oder unklarem EGFR-Status) durch. In seiner ergänzenden Informationsbeschaffung identifiziert der pharmazeutische Unternehmer 16 RCTs und zieht einzelne Arme dieser Studien für einen deskriptiven Vergleich mit der Studie CHRYSALIS heran.

Hierfür geht der pharmazeutische Unternehmer davon aus, dass unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Mutationsstatus bei der Behandlung mit einer spezifischen Medikation auftreten und bei fehlenden Daten zur spezifischen Mutation deshalb die Nebenwirkungen bei ähnlichen Anwendungsgebieten herangezogen werden können.

Bewertung:

Selektion der Patientenpopulationen und Umgang mit fehlenden Daten

In den Registern fehlen Daten zur Ausprägung von Patientencharakteristika, die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Selektion der Patientenpopulation in den

Registerstudien verwendet und teilweise auch als relevante Confounder identifiziert wurden. Sofern Angaben zu diesen Kriterien in den Registern fehlen, nimmt der pharmazeutische Unternehmer Werte im Normbereich an und schließt diese Patientinnen und Patienten in seine Auswertungen ein. Eine Selektion der Patientenpopulationen auf Basis einer Annahme von Normwerten ist nicht adäquat, da weitgehend unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den Registerstudien die angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien rein auf Basis der Annahme von Normwerten erfüllen und daher in die vorgelegten Analysen eingeschlossen wurden. Zudem kann aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilt werden, inwieweit die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe entsprechend der Fachinformation und Leitlinien verabreicht wurden.

Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder

Die Einschlusskriterien zur Identifizierung von Confoundern sind hinsichtlich der Endpunkte und des Publikationsjahrs nicht sachgerecht und führen möglicherweise zu einer Unvollständigkeit der relevanten Confounder. Zudem liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer als relevant identifizierten Confounder im vorliegenden Datensatz nicht vollständig vor.

Zu den RCTs im erweiterten NSCLC-Anwendungsgebiet für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Daten zu Nebenwirkungen aus anderen Anwendungsgebieten des NSCLC können nicht per se auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen werden. Da der Vergleich nur unzureichend aufbereitet worden ist, ist unklar, ob die für den Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen der 16 RCTs eine hinreichende Ähnlichkeit zu den Patientinnen und Patienten der Studie CHRYSALIS mit Exon-20-Insertionsmutation aufweisen. Daneben ist die rein deskriptive Gegenüberstellung von Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen aus verschiedenen Studien nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keine validen vergleichenden Aussagen zu Nebenwirkungen ermöglicht.

Vergleichende Daten nur für patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben

Unabhängig von den bisher beschriebenen Mängeln, liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur vergleichende Daten für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor. Eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden im Rahmen der Nutzenbewertung ist auf Basis der vorgelegten Daten somit nicht möglich. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden können.

Gesamtbewertung:

Aus den vorgelegten indirekten Vergleichen ergeben sich lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben, jedoch nicht zu anderen patientenrelevanten Endpunkten. Darüber hinaus sind die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden können.

Aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich aus der Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder, fehlenden Daten zu Patientencharakteristika und deren Auswirkung auf die Bildung der ausgewerteten Patientenpopulationen und auf die Adjustierung der Confounder ergeben, ist der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab nicht geeignet.

Insgesamt sind die verbleibenden Unsicherheiten derart gravierend, dass die vorgelegten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können. Davon unbenommen sind Ergebnisse zu nur einem patientenrelevanten Endpunkt nicht ausreichend.

Zusammen genommen sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Amivantamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Der G-BA gelangt zu dem Ergebnis, dass für Amivantamab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie die für eine weitere Chemotherapie infrage kommen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Amivantamab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Amivantamab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rybrevant mit dem Wirkstoff Amivantamab.

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Rybrevant als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:
Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed.

b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:
Best-Supportive-Care.

Bewertung in Patientengruppe a)

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Studie CHRYSALIS zur Behandlung mit Amivantamab vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich mit einzelnen Armen aus verschiedenen Studien vorgelegt. Abgesehen davon, dass sich aus diesem lediglich Ergebnisse zum Gesamtüberleben, jedoch nicht zu anderen patientenrelevanten Endpunkten ergeben, sind die verbleibenden Unsicherheiten derart gravierend, dass der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Amivantamab bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, bei denen nach einer Erstlinientherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, nicht belegt ist.

Amivantamab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

Bewertung in Patientengruppe b)

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Amivantamab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen stellt eine Unterschätzung dar.

Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem Karzinom, die ihre Diagnose im Vorjahr bekamen, die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die bereits eine Therapie in einem früheren Stadium erhalten haben und einen Progress erleiden und auf die Verwendung von zu geringen Anteilswerten für aktivierende EGFR-Mutationen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rybrevant (Wirkstoff: Amivantamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Amivantamab soll nur durch in der Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

EGFR-Exon-20-Insertionsmutations-Testung

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant muss der positive EGFR-Exon-20-Insertionsmutationsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2022).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Amivantamab	Monat 1: 1 x alle 7 Tage Ab Monat 2: 1 x pro 14-Tage- Zyklus	28,1	1	28,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
<i>Docetaxel</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage- Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib</i>				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage- Zyklus	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x täglich an Tag 2 – 21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348
<i>Pemetrexed</i>				
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage- Zyklus	17,4	1	17,4
Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab	1 050 mg	1050 mg	3 x 350 mg	28,1	84,3 x 350 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
<i>Docetaxel</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
<i>Docetaxel mit Nintedanib</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348	1 392 x 100 mg
<i>Pemetrexed</i>					
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab 350 mg	1 IFK	1 847,14 €	1,77 €	102,20 €	1743,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	1,77 €	19,20 €	394,89 €
Nintedanib 100 mg	120 WKA	2 761,26 €	1,77 €	0,00 €	2 759,49 €
Pemetrexed 500 mg	1 PIK	266,85 €	1,77 €	12,13 €	252,95 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Tab: 15. Juni 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Laut Fachinformation von Amivantamab sollen vor der Erstinfusion (Woche 1, Tage 1 und 2) Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen zu reduzieren. Bei den anschließenden Dosen ist die Gabe von Antihistaminika und Antipyretika erforderlich.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin oder Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Amivantamab							
Dexamethason 10 mg ³ 10 mg	5 x 1 ml 5 mg	14,49 €	1,77 €	0,27 €	12,45 €	2	12,45 €
Diphenhydramin ³ 25 mg - 50 mg	20 TAB 50 mg	4,38 €	0,19 €	0,20 €	3,99 €	26,1	2,60 € - 5,21 €
Paracetamol ^{3,4} 650 mg – 1000 mg	20 TAB 500 mg	1,50 €	0,07 €	0,06 €	1,37 €	26,1	1,79 € – 3,58 €
Pemetrexed							
Dexamethason ³ 2 x 4 mg	100 TAB 4 mg	79,50 €	1,77 €	5,40 €	72,33 €	52,2	75,51 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag ⁵	100 x 400 µg TAB	16,70 €	0,84 €	2,58 €	13,28 €	365	48,47 € - 96,94 €
Vitamin B12 ³ 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten

³ Festbetrag

⁴ Die Kostenberechnung für Paracetamol erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 500 mg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 500 - 1000 mg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 650 - 1000 mg angegeben ist.

⁵ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Januar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Amivantamab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Januar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Amivantamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Mai 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	10. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Juni 2022 15. Juni 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken