



IQWiG-Berichte – Nr. 1329

Amivantamab (NSCLC) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-05
Version: 1.0
Stand: 13.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Amivantamab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.01.2022

Interne Auftragsnummer

A22-05

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

- Marina Woeste
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Dominik Schierbaum
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi
- Kathrin Wohlhöfner

Schlagwörter

Amivantamab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02609776, NCT02622581

Keywords

Amivantamab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02609776, NCT02622581

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.3.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz.....	10
2.3.1.1.1 Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	19
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	19
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	20
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	21
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	21
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	28
3.2.1 Behandlungsdauer	29

3.2.2	Verbrauch	29
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	30
3.2.6	Versorgungsanteile	31
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	32
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	32
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	33
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
5	Literatur	38
Anhang A	Suchstrategien.....	45
Anhang B	Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien.....	46
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Amivantamab	3
Tabelle 3: Amivantamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Amivantamab	8
Tabelle 5: Amivantamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 6: Amivantamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	33
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	34
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, indirekter Vergleich: Amivantamab vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed	46
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, indirekter Vergleich: Amivantamab vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed.....	50

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation.....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CRISP	Clinical Research Platform into molecular Testing, Treatment and Outcome of (non-)small Cell Lung Carcinoma Patients
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
NGM	Netzwerk Genomische Medizin
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Amivantamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.01.2022 übermittelt.

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.

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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; 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 [2]). 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.01.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (gemäß G-BA lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem) nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Amivantamab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist ^b	Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist ^b	Best supportive Care ^c

a. Dargestellt ist jeweils 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 **fett** markiert.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.
c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt für Fragestellung 1 alle vom G-BA festgelegten Therapieoptionen aus.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für den Vergleich von Amivantamab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU keine RCTs für einen direkten Vergleich oder adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator von Amivantamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten, nicht vergleichenden, klinischen Studien mit Amivantamab durch. Dabei identifiziert der pU die Studie CHRYSALIS. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU mit einer von ihm durchgeführten Suche nach nicht randomisierten, nicht vergleichenden, klinischen Studien und nicht interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien keine relevante Evidenz. Diese Suche des pU ist aber nicht geeignet, solche Studien zuverlässig zu identifizieren. Der pU gibt an, aus diesem Grund eine Kooperation mit dem Clinical Research Platform into molecular Testing, Treatment and Outcome of (non-)small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP)-Register als auch mit der Forschungsplattform Netzwerk Genomische Medizin (NGM) eingegangen zu sein, um auf Basis dieser Registerdaten einen Vergleich zwischen Amivantamab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Vorgaben des Rapid Reports A19-43 (Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) zu ermöglichen.

Da aus Sicht des pU im Rahmen der herangezogenen CRISP- und NGM-Registerstudien lediglich Informationen mit limitierter Aussagekraft zu Sicherheit und Verträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, führt er zusätzlich eine ergänzende Suche nach RCTs mit Patientinnen und Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation sowie unklarem EGFR-Status durch. In dieser Suche im erweiterten Anwendungsgebiet identifiziert der pU 16 RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und

zieht diese einzelnen Arme verschiedener Studien für einen deskriptiven Vergleich mit der Studie CHRYSALIS für die Bewertung von unerwünschten Ereignissen (UEs) heran.

Keine der vom pU vorgelegten Studien bzw. Auswertungen ist geeignet, einen Zusatznutzen von Amivantamab für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten zu Amivantamab aus der nicht kontrollierten Studie CHRYSALIS und patientenindividuellen Daten aus dem CRISP- und NGM-Register zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Insgesamt ist der vom pU vorgelegte Vergleich jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Amivantamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist maßgeblich begründet durch folgende Punkte:

- Der Studienpool aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist potenziell unvollständig.
- Die Einschlusskriterien zur Identifizierung von Confoundern sind hinsichtlich der Endpunkte und des Publikationsjahrs nicht sachgerecht und führen möglicherweise zu einer Unvollständigkeit der relevanten Confounder.
- In den Registern fehlen Daten zur Ausprägung von Patientencharakteristika, die vom pU für die Selektion der Patientenpopulation in den Registerstudien verwendet und teilweise auch als relevante Confounder identifiziert wurden. Der Umgang des pU mit fehlenden Daten in den Registerstudien, der u. a. Auswirkungen auf die Bildung der ausgewerteten Patientenpopulationen sowie auf die Adjustierung für Störgrößen (Confounder) hat, ist nicht sachgerecht. Zudem kann aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilt werden, inwieweit die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe entsprechend der Fachinformationen und Leitlinie verabreicht wurden.
- Vergleichende Daten liegen im zu untersuchenden Anwendungsgebiet nur 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 könnten.

Insgesamt lässt der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus der Studie CHRYSALIS und den Registern CRISP und NGM keinen adäquaten Vergleich von Amivantamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Es liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab für Fragestellung 1 vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung 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.

Tabelle 3: Amivantamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist ^b	Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist ^b	Best supportive Care ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben.</p> <p>c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (gemäß G-BA lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem) nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Amivantamab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist ^b	Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist ^b	Best supportive Care ^c

a. Dargestellt ist jeweils 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 **fett** markiert.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.
c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt für Fragestellung 1 alle vom G-BA festgelegten Therapieoptionen aus.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Amivantamab (letzter Stand zum 16.12.2021)
- bibliografische Recherche zu Amivantamab (letzte Suche am 16.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Amivantamab (letzte Suche am 16.11.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Amivantamab (letzte Suche am 16.11.2021)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzter Stand zum 16.12.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.12.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.12.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Amivantamab (letzte Suche am 01.02.2022), Suchstrategien siehe Anhang A
- orientierende Recherche dazu, ob noch weitere Indikationsregister im Anwendungsgebiet existieren

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für den Vergleich von Amivantamab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU keine RCTs für einen direkten Vergleich oder adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkompator von Amivantamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten, nicht vergleichenden, klinischen Studien mit Amivantamab durch. Dabei identifiziert der pU die Studie CHRYSALIS. Aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU mit einer von ihm durchgeführten Suche nach nicht randomisierten, nicht vergleichenden,

klinischen Studien und nicht interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien keine relevante Evidenz. Diese Suche des pU ist aber nicht geeignet, solche Studien zuverlässig zu identifizieren (siehe weiter unten). Der pU gibt an, aus diesem Grund eine Kooperation mit dem Clinical Research Platform into molecular Testing, Treatment and Outcome of (non-)small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP)-Register als auch mit der Forschungsplattform Netzwerk Genomische Medizin (NGM) eingegangen zu sein, um auf Basis dieser Registerdaten einen Vergleich zwischen Amivantamab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Vorgaben des Rapid Reports A19-43 (Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) [3] zu ermöglichen.

Da aus Sicht des pU im Rahmen der herangezogenen CRISP- und NGM-Registerstudien lediglich Informationen mit limitierter Aussagekraft zu Sicherheit und Verträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, führt er zusätzlich eine ergänzende Suche nach RCTs mit Patientinnen und Patienten mit NSCLC und einem EGFR-Wildtyp, jeglicher EGFR-Mutation sowie unklarem EGFR-Status durch. In dieser Suche im erweiterten Anwendungsgebiet identifiziert der pU 16 RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zieht diese einzelnen Arme verschiedener Studien für einen deskriptiven Vergleich mit der Studie CHRYSALIS für die Bewertung von unerwünschten Ereignissen (UEs) heran.

Keine der vom pU vorgelegten Studien bzw. Auswertungen ist geeignet, einen Zusatznutzen von Amivantamab für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten erläutert.

2.3.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

2.3.1.1.1 Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten zu Amivantamab aus der nicht kontrollierten Studie CHRYSALIS und patientenindividuellen Daten aus dem CRISP- und NGM-Register zur Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Insgesamt ist der vom pU vorgelegte Vergleich jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Amivantamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist maßgeblich begründet durch folgende Punkte:

- Der Studienpool aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist potenziell unvollständig.
- Die Einschlusskriterien zur Identifizierung von Confoundern sind hinsichtlich der Endpunkte und des Publikationsjahrs nicht sachgerecht und führen möglicherweise zu einer Unvollständigkeit der relevanten Confounder.
- In den Registern fehlen Daten zur Ausprägung von Patientencharakteristika, die vom pU für die Selektion der Patientenpopulation in den Registerstudien verwendet und teilweise

auch als relevante Confounder identifiziert wurden. Der Umgang des pU mit fehlenden Daten in den Registerstudien, der u. a. Auswirkungen auf die Bildung der ausgewerteten Patientenpopulationen sowie auf die Adjustierung für Störgrößen (Confounder) hat, ist nicht sachgerecht. Zudem kann aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilt werden, inwieweit die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe entsprechend der Fachinformationen [4-6] und Leitlinie [7] verabreicht wurden.

- Vergleichende Daten liegen im zu untersuchenden Anwendungsgebiet nur 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 könnten.

Die vom pU vorgelegte Evidenz wird im Folgenden beschrieben und es wird begründet, warum die Auswertungen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind. Weitere Informationen zu den Studiencharakteristika sind in Anhang B dargestellt.

Datenquellen

Datenquelle für die Intervention Amivantamab

Studie CHRYSALIS

Die Studie CHRYSALIS ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, offene und multizentrische Studie [8-16]. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem oder nicht resezierbarem 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 2 Teile unterteilt. Im 1. Teil (Dosisescalation) der Studie soll die empfohlene Phase-II-Dosis von Amivantamab als Monotherapie sowie der Kombinationstherapien Amivantamab + Lazertinib bzw. Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed bestimmt werden. Der 2. Teil (Dosisexpansion) der Studie hat zum Ziel, die Sicherheit, Verträglichkeit und Antitumoraktivität von Amivantamab als Monotherapie bzw. Amivantamab + Lazertinib 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 bzw. ihrer Vortherapie in eine von 7 Kohorten (Kohorte A–D, MET-1, MET-2 oder Kohorte E). Die Patientinnen und Patienten erhalten entweder Amivantamab als Monotherapie (Kohorte A–D, MET-1 und MET-2) oder Amivantamab + Lazertinib (Kohorte E). Die in der Studie CHRYSALIS untersuchten Kombinationstherapien Amivantamab + Lazertinib und Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed sind für die

Nutzenbewertung von Amivantamab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant und werden in Übereinstimmung mit dem pU nicht weiter betrachtet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtet der pU alle Patientinnen und Patienten aus Teil 1 und 2 der Studie CHRYSALIS mit EGFR Exon-20-Insertionsmutation nach Versagen einer platinbasierten Therapie, die Amivantamab als Monotherapie in der zugelassenen Dosierung erhalten haben (analog zum pU im Folgenden als Kohorte D+ bezeichnet).

Die Patientinnen und Patienten der vom pU herangezogenen Kohorte D+ erhielten Amivantamab intravenös nach den Vorgaben der Fachinformation [17]. 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.

Primärer Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrates (ORR). Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Datenschnitte und Auswertungspopulationen

Der pU legt in Modul 4 A für die Studie CHRYSALIS zum Datenschnitt vom 30.03.2021 2 Auswertungspopulationen der Kohorte D+ getrennt für Endpunkte zu Wirksamkeit und zu Nebenwirkungen vor. Die Auswertungspopulation für die Hauptanalyse zu Wirksamkeitsendpunkten (n = 114) umfasst dabei analog zum Zulassungsverfahren [16] 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). Die Auswertungspopulation für Endpunkte zu Nebenwirkungen (n = 153) umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (unabhängig vom Datum des Studieneintritts). Zusätzlich betrachtet der pU zum Datenschnitt vom 30.03.2021 für den Endpunkt Gesamtmortalität eine Auswertungspopulation, die zusätzliche 10 Patientinnen und Patienten umfasst, die nach dem 04.06.2020 eingeschlossen wurden. Außerdem legt der pU Auswertungen für Wirksamkeitsendpunkte zum Datenschnitt vom 08.10.2020 vor. Das Vorgehen des pU, die Analyse zu Wirksamkeitsendpunkten (u. a. Gesamtüberleben) auf Patientinnen und Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllen (u. a. definierte Anzahl an Verlaufskontrollen nach Studienbeginn), einzuschränken, ist nicht sachgerecht. Vielmehr wäre eine Auswertung unter Berücksichtigung aller Patientinnen und Patienten analog zur Auswertungspopulation für Endpunkte zu Nebenwirkungen adäquat.

Datenquellen für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU zieht aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Register CRISP [9,15,18-22] und NGM [9,15,21,23,24] sowie für Auswertungen zu Endpunkten zu Nebenwirkungen 16 RCTs im erweiterten Anwendungsgebiet des NSCLC (siehe Abschnitt 2.3.1) heran.

Registerstudie CRISP

CRISP ist ein noch laufendes, offenes, nicht interventionelles, prospektives, klinisches Register, an dem sich etwa 150 Zentren in Deutschland beteiligen. 2015 wurde mit dem Einschluss von Patientinnen und Patienten begonnen. Das Register erfasst Daten zur molekularen Testung, zur Behandlung und zum Erkrankungsverlauf von Patientinnen und Patienten mit NSCLC und kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC).

Gemäß Angabe des pU in Modul 4 A umfassen primäre und sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben, Ansprechen, Progression, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie und UEs. Im Zuge der Kooperation mit dem Registerbetreiber wurde laut pU ab dem 29.04.2021 eine prospektive Erhebung zu Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten für die vom pU in der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewertete Teilpopulation begonnen.

Datenschnitte und Auswertungspopulationen

Der pU zieht für die vorliegende Nutzenbewertung eine Kohorte des CRISP-Registers heran, die Patientinnen und Patienten mit NSCLC 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 (Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed) behandelt worden sein. Bei den Patientinnen und Patienten konnten während der Beobachtung mehrere Therapieregime mit Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed eingesetzt worden sein. Eine Patientin bzw. ein Patient ging für jede dieser Behandlungslinien – und somit gegebenenfalls mehrfach – in die Hauptanalyse des pU ein. Die Auswertungspopulation des pU (Hauptanalyse) aus dem CRISP-Register umfasst 7 Patientinnen und Patienten, die jeweils nur mit 1 Behandlungslinie in die Auswertung eingingen. Der pU legt in Modul 4 A für die CRISP-Registerstudie den Datenschnitt vom 30.06.2021 vor.

Registerstudie NGM

NGM 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.

Gemäß Angabe des pU in Modul 4 A umfassen primäre und sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben, Ansprechen, Progression, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie und UEs.

Datenschnitte und Auswertungspopulationen

Der pU zieht für die vorliegende Nutzenbewertung eine Kohorte des NGM-Registers heran, die Patientinnen und Patienten mit NSCLC 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 (Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed) behandelt worden sein. Bei den Patientinnen und Patienten konnten während der Beobachtung mehrere Therapieregime mit Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed eingesetzt worden sein. Eine Patientin bzw. ein Patient ging für jede dieser Behandlungslinien – und somit gegebenenfalls mehrfach – in die Hauptanalyse des pU ein. Die Auswertungspopulation des pU (Hauptanalyse) aus dem NGM-Register umfasst daher 24 Patientinnen und Patienten mit 27 Behandlungslinien. Der pU legt in Modul 4 A für die NGM-Registerstudie den Datenschnitt vom 08.07.2021 vor.

RCTs im erweiterten NSCLC-Anwendungsgebiet für Endpunkte zu Nebenwirkungen

Laut pU liegen aus der CRISP-Registerstudie prospektive Daten zu UEs nur für einen limitierten Erhebungszeitraum (ca. 2 Monate) vor. Für die NGM-Registerstudie gibt der pU an, dass die Dokumentation von UEs aus Patientenakten im NGM-Register nicht mit einer regelhaft durchgeführten systematischen Erfassung von Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten in klinischen Studien verglichen werden könne. Aus diesen Gründen stellt der pU – wie er in Modul 4 A angibt – die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen aus den Registerstudien (Gesamtraten) ausschließlich deskriptiv dar. Da im Rahmen der herangezogenen Registerstudien lediglich Informationen mit limitierter Aussagekraft zu Sicherheit und Verträglichkeit zur Verfügung stehen, führt der pU 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 pU die 16 RCTs CheckMate 078 [25], CTONG0806 [26], EMD 72000-031 [27], GALAXY-2 [28], H3E-MC-S103 [29], I4E-MC-JXBC [30], IND211 [31], INTEREST [32], NCI-2013-01128 [33], PARAMOUNT [34], PROLUNG [35], REVEL [36], TAILOR [37], TARGET [38], TARSEQ (GFPC 10.02) [39] und ZODIAC [40] und zieht einzelne Arme dieser Studien für einen deskriptiven Vergleich mit der Studie CHRYSALIS heran. Hierfür geht der pU davon aus, dass UEs 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.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Daten zu Nebenwirkungen aus anderen Anwendungsgebieten des NSCLC können nicht per se auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen werden. Da der pU den Vergleich nur unzureichend aufbereitet, ist beispielsweise unklar, inwiefern die für den Vergleich herangezogenen Patientenpopulationen der 16 RCTs hinsichtlich prognostischer Faktoren (z. B. Tumorstatus, Vortherapien) eine hinreichende Ähnlichkeit zu den Patientinnen und Patienten der Studie CHRYSALIS mit Exon-20-Insertionsmutation aufweisen. Unabhängig davon ist die rein deskriptive Gegenüberstellung von Ergebnissen zu UEs aus verschiedenen Studien nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keine validen vergleichenden Aussagen zu Nebenwirkungen ermöglicht. Diese 16 Studien bzw. die vom pU zu diesen Studien vorgelegten Auswertungen werden daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Studienpool des pU ist potenziell unvollständig

Die Vollständigkeit des Studienpools hinsichtlich der Register(studien) bzw. nicht vergleichenden, klinischen Studien und nicht interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien ist aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Informationsbeschaffung vom pU nicht gewährleistet.

Dies ist zum einen darin begründet, dass der pU in bibliografischen Datenbanken einen Suchfilter verwendet, der ausschließlich zur Identifikation von Studien mit nicht randomisierten Vergleichsgruppen geeignet ist. Durch die Verwendung dieses Filters können somit weder nicht vergleichende Studien noch Registerstudien zuverlässig identifiziert werden. Zum anderen wäre auch die vom pU beschriebene Suche nach nicht vergleichenden, klinischen Studien und nicht interventionellen retrospektiven Beobachtungsstudien nicht ausreichend die Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sicherzustellen. Um eine vollständige Identifizierung von weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, wäre es insgesamt notwendig gewesen, keine Einschränkung hinsichtlich Studientypen vorzunehmen bzw. zusätzlich gezielt nach Registern und Registerstudien zu suchen. Dass die Informationsbeschaffung des pU die Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gewährleistet, zeigt sich auch daran, dass der pU die von ihm herangezogenen Register CRISP und NGM nicht identifiziert. Vielmehr geht der pU selektiv eine Kooperation mit dem CRISP- und NGM-Registerbetreiber ein.

Durch eine orientierende Recherche sowie die Sichtung der Zulassungsunterlagen zeigt sich, dass weitere potenziell relevante Studien bzw. Register für das vorliegende Anwendungsgebiet existieren. So hat der pU für die europäische Zulassung von Amivantamab der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) neben der Studie CHRYSALIS Daten zu einer retrospektiven Kohorte im relevanten Anwendungsgebiet aus dem Flatiron-Register vorgelegt [16]. Weshalb der pU diese Registerstudie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, erläutert er im Dossier nicht. Darüber hinaus existieren weitere Register (z. B. Fred Hutch Cancer Surveillance System [41], Thoracic Tumours Register [RTT] [42]) im Anwendungsgebiet des NSCLC, in die möglicherweise für die vorliegende Fragestellung relevante Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.

Insgesamt ist der Studienpool aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit potenziell unvollständig. Der pU adressiert dies im Dossier nicht und zieht daraus keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Confounder: Identifizierung und Vollständigkeit

Da in nicht randomisierten Studien die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern (Störgrößen), d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit

Endpunkten in Beziehung stehen und somit die Schätzung des Behandlungseffekts verfälschen können, in der Schätzung berücksichtigt werden. Voraussetzung dafür ist zunächst, dass relevante Confounder systematisch identifiziert werden. Anschließend muss sichergestellt werden, dass der verwendete Datensatz die notwendigen Angaben zu den identifizierten Confoundern enthält. Darauf basierend ist dann mittels geeigneter Adjustierungsmethoden (z. B. Propensity-Score-Gewichtung) ein möglicher verzerrender Effekt von Confoundern adäquat zu berücksichtigen.

Identifizierung von Confoundern

Der pU gibt in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.2.3.1 an, eine Confounder-Analyse zur Identifizierung relevanter Störgrößen durchgeführt zu haben, die das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR Exon-20-Insertionsmutationen betrachte. Entsprechend den Anforderungen des Rapid Reports A19-43 [3] sei eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung potenzieller Störgrößen durchgeführt worden. Die identifizierten Störgrößen seien durch Experteninterviews ergänzt und validiert worden. Zudem wurden laut Angabe des pU die kausalen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Störgrößen untersucht und in einem kausalen gerichteten azyklischen Graphen dargestellt. Durch die grafische Darstellung habe der pU relevante Störgrößen identifiziert, die er zur Adjustierung im Propensity-Score-Matching und zur multivariablen Regression verwendet.

Das Vorgehen des pU zur Informationsbeschaffung von Confoundern ist nicht sachgerecht. Die Suche des pU ist insbesondere mit einem zusätzlichen Suchblock zu Endpunkten (Suchbegriffe zu Überleben und Lebensqualität) möglicherweise nicht sensitiv genug. Dies gilt auch für die Einschränkung auf den Publikationszeitraum von 2015 bis 2020 für Beobachtungsstudien bzw. 2019 bis 2020 für klinische Leitlinien und systematische Reviews für das Einschlusskriterium Publikationsjahr [43], welche vom pU nicht begründet wird. Zusätzlich ist die Informationsbeschaffung bereits am 31.08.2020 erfolgt [43] und berücksichtigt daher nicht den aktuellsten Zeitraum vor Einreichung des Dossiers. Dies führt möglicherweise zu einer Unvollständigkeit der relevanten Confounder.

Vollständigkeit der identifizierten Confounder im verwendeten Datensatz

Der pU hat durch seine Informationsbeschaffung folgende relevante Confounder identifiziert (aufgelistet von der größten bis zur geringsten Relevanz laut Angabe des pU): ECOG-PS, Anzahl der Behandlungslinien, Anzahl der vorhandenen Metastasen insgesamt unabhängig der Lokalisation, Gehirnetastasen im speziellen, Alter, asiatische Abstammung, Body-Mass-Index (BMI), die EGFR-Ko-Mutation TP53, Baseline-Anämie, Rauchen, Krankheitsstadium, Geschlecht, Re-Biopsie, der Programmed-Cell-Death-Ligand 1(PD-L1)-Status, Prognostischer Score, Leber- und Niereninsuffizienz.

Zu den Confoundern ECOG-Status und BMI fehlen in den Registern Daten in relevantem Ausmaß. Zu anderen Confoundern wie z. B. Baseline-Anämie, EGFR-Ko-Mutation TP53, Re-Biopsie, Prognostischer Score oder Leber- und Niereninsuffizienz macht der pU in seinem Dossier keine Angaben, sodass der Anteil von Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten

unklar bleibt. Die vom pU als relevant identifizierten Confounder liegen somit im vorliegenden Datensatz nicht vollständig vor. Der pU zieht daraus keine ausreichenden Konsequenzen für die Nutzenbewertung (siehe nachfolgenden Abschnitt).

Selektion der Patientenpopulationen, Adjustierung für Confounder und Umgang des pU mit fehlenden Daten

Um eine Homogenität zwischen den Patientenpopulationen zu erreichen, wendet der pU zunächst die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS auf die CRISP- und NGM-Registerstudien an (Restriktionsansatz). Patientinnen und Patienten, die in die Register eingeschlossen wurden, schließt der pU dabei von der Analyse aus, wenn Laborwerte, bestimmte Komorbiditäten, andere Krebsdiagnosen bzw. der Status von Hirnmetastasen gegen die in der Studie CHRYSALIS definierten Kriterien verstoßen. Anschließend nimmt der pU eine weitere Adjustierung für relevante Confounder u. a. mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Methode auf Basis des Propensity Scores vor. In den Registern lagen laut pU jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten Daten zur Ausprägung aller Ein- und Ausschlusskriterien vor. Sofern Angaben zu diesen Kriterien in den Registern fehlen, nimmt der pU Werte im Normbereich an und schließt diese Patientinnen und Patienten in seine Auswertungen ein.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Eine Selektion der Patientenpopulationen auf Basis einer Annahme von Normwerten ist nicht adäquat. Es bleibt zum einen unklar, wie der pU Werte im Normbereich definiert. Zum anderen gibt der pU nicht detailliert an, zu welchen Kriterien und in welchem Ausmaß Daten in den Registern fehlen. Insgesamt ist daher weitgehend unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in den Registerstudien die angewendeten Ein- bzw. Ausschlusskriterien rein auf Basis der Annahme von Normwerten erfüllten und daraufhin in die vom pU vorgelegten Analysen eingeschlossen wurden. Zumindest für das Einschlusskriterium ECOG-PS gibt der pU an, dass bei etwa 30 % (CRISP-Register) bzw. 75 % (NGM-Register) der betrachteten Patientinnen und Patienten Daten fehlen und bei diesen Patientinnen und Patienten von einem ECOG-PS von 0 oder 1 ausgegangen wird. Der pU legt zwar Sensitivitätsanalysen vor, in die nur Patientinnen und Patienten mit dokumentiertem ECOG-PS von 0 oder 1 eingehen. In diesen Sensitivitätsanalysen bleibt jedoch zum einen ebenfalls unklar, in welchem Ausmaß Patientinnen und Patienten rein auf Basis der Annahme von Normwerten in weiteren Ein- bzw. Ausschlusskriterien in die Auswertungen eingingen. Zum anderen sind diese Sensitivitätsanalysen unvollständig berichtet (u. a. fehlende Angaben zur Überlappung der Propensity Scores der verglichenen Patientenpopulationen).

Da die Selektion der Patientenpopulation bereits auf der nicht adäquaten Annahme von Normwerten bei fehlenden Daten beruht, wird auf die detaillierte Beschreibung der auf dieser Annahme des pU aufbauenden Methodik zur weiteren Confounder-Adjustierung verzichtet.

Fehlende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

In den Registern liegen keine Angaben dazu vor, welche Dosierung bzw. wie viele Zyklen der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe Docetaxel,

Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed die Patientinnen und Patienten erhielten. Der pU gibt im Dossier nur an, dass die im Register dokumentierte verordnete Therapie im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus, liegt. Es kann daher nicht beurteilt werden, inwieweit diese Wirkstoffe entsprechend der Fachinformationen [4-6] und Leitlinie [7] verabreicht wurden und dies einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Vergleichende Daten nur für patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben

Unabhängig von den oben 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 könnten.

Zusammenfassung

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Amivantamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Amivantamab für Fragestellung 1 nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Fragestellung 1 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Amivantamab (letzter Stand zum 16.12.2021)
- bibliografische Recherche zu Amivantamab (letzte Suche am 16.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Amivantamab (letzte Suche am 16.11.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Amivantamab (letzte Suche am 16.11.2021)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzter Stand zum 16.12.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.12.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.12.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Amivantamab (letzte Suche am 01.02.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine geeigneten Studien.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-

Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Amivantamab für Fragestellung 2 nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Amivantamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist ^b	Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist ^b	Best supportive Care ^c	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils 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 **fett** markiert.
- b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben.
- c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Amivantamab wird gemäß Fachinformation [17] als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [44].

Aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen mit folgenden Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 2)

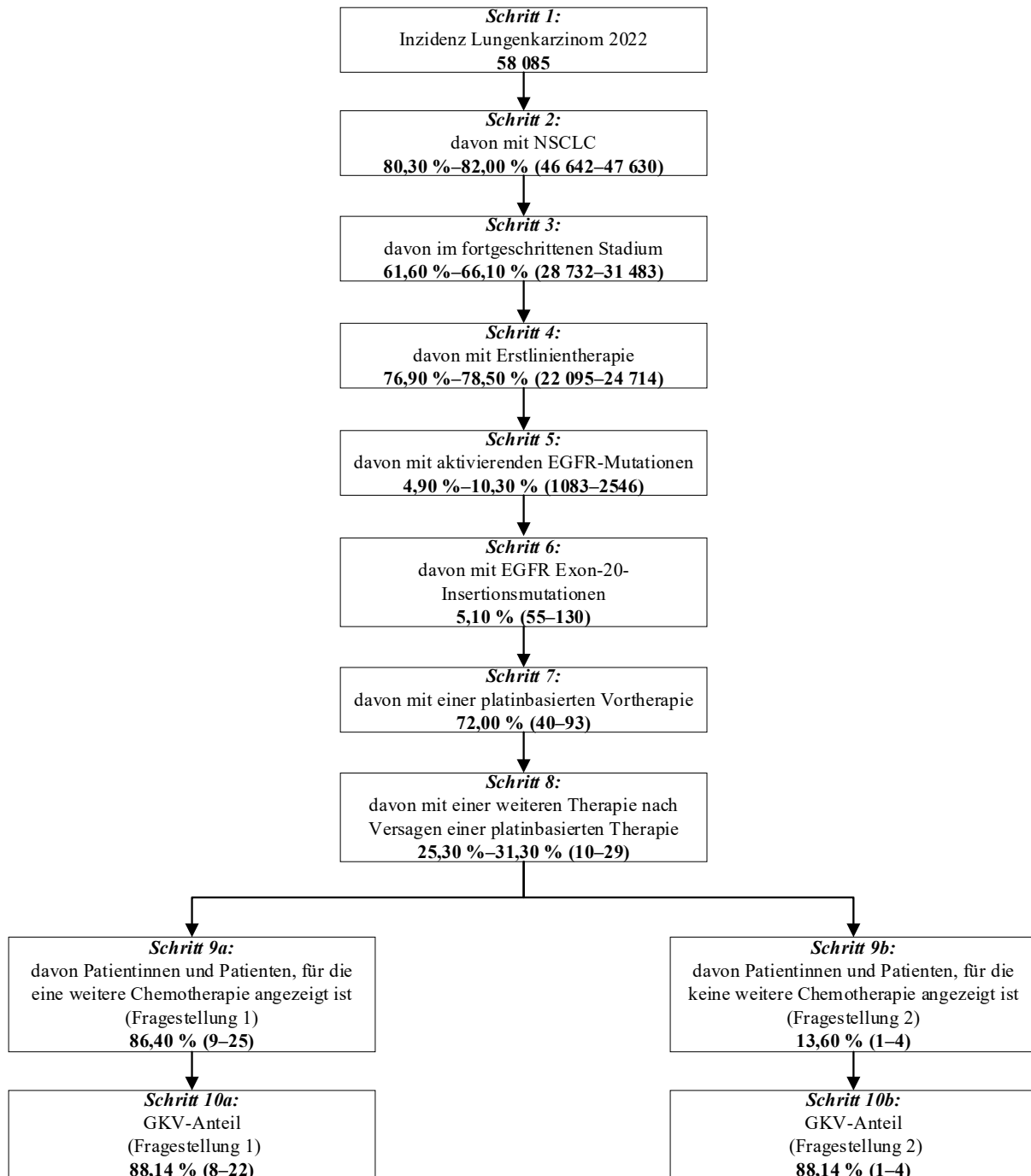
Darüber hinaus wird seitens des G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher, derzeit ungedeckter therapeutischer Bedarf an einer zugelassenen, wirksamen und gut verträglichen Behandlung für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-20-Insertionsmutationen, für welche bislang noch keine zielgerichteten Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Der pU führt an, dass Amivantamab insbesondere zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei möglichst hoher Lebensqualität beitragen soll.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl der Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022

Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022. Hierzu zieht er die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichteten Fallzahlen für die Diagnosecodes C33 (bösartige Neubildungen der Trachea) und

C34 (bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) der Jahre 2014 bis 2018 (Datenstand: 21.12.2021) heran [45]. Auf dieser Basis berechnet er eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,38 % pro Jahr für beide Geschlechter über alle Altersgruppen hinweg und prognostiziert für das Jahr 2022 eine Anzahl von 58 085 Patientinnen und Patienten, die neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC verweist der pU auf die Tragenden Gründe zu verschiedenen Beschlüssen in ähnlichen Anwendungsgebieten [46-48] und setzt auf dieser Basis eine Spanne von 80,3 % bis 82 % an. Diese Anteilswerte überträgt er auf Schritt 1 und ermittelt somit 46 642 bis 47 630 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium

Auf Grundlage der Tragenden Gründe des Beschlusses zu Osimertinib aus dem Jahr 2019 [48] setzt der pU Anteilswerte von 61,6 % bis 66,1 % für Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder höher an und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 28 732 bis 31 483 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3, die eine Erstlinientherapie erhalten, verweist der pU auf die Tragenden Gründe von 2 Beschlüssen in ähnlichen Anwendungsgebieten [46,48] und setzt eine Spanne von 76,9 % bis 78,5 % an. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 22 095 bis 24 714 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen setzt der pU die Anteilsspanne von 4,9 % bis 10,3 % aus den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Osimertinib aus dem Jahr 2019 [48] an und schätzt somit eine Anzahl von 1083 bis 2546 Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Insertionsmutationen zieht der pU eine Auswertung des prospektiven CRISP-Registers [49] heran. Die Auswertung umfasst Angaben zu 3514 Patientinnen und Patienten mit Testung auf EGFR-Mutationen in der 1. oder 2. Behandlungslinie. In die Grundgesamtheit von 489 Patientinnen und Patienten werden laut pU Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC sowie eine EGFR-Mutation aufweisen. Von diesen wiederum weisen 5,1 % (25 Patientinnen und Patienten) EGFR Exon-20-Insertionsmutationen auf. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet der pU eine Anzahl von 55 bis 130 Patientinnen und Patienten mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Vortherapie

Anhand der Auswertung des CRISP-Registers [49] grenzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf diejenigen ein, die eine platinbasierte Vortherapie erhalten haben. Von 25 Patientinnen und Patienten mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen (siehe Schritt 6) erhielten dem pU zufolge 72 % (18 Patientinnen und Patienten) in 1. oder 2. Behandlungslinie eine platinbasierte Therapie. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 40 bis 93 Patientinnen und Patienten, die eine platinbasierte Vortherapie zur Erst- oder Zweitlinientherapie erhalten.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit einer weiteren Therapie nach Versagen einer platinbasierten Therapie

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Versagen einer platinbasierten Therapie eine weitere Therapie erhalten, beruft sich der pU auf das Dossier zur Nutzenbewertung zu Nintedanib aus dem Jahr 2014 [50], in welchem eine Spanne von 25,3 % bis 31,3 % angegeben wird. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 7 berechnet der pU eine Anzahl von 10 bis 29 Patientinnen und Patienten, welche nach Versagen einer platinbasierten Therapie eine weitere Therapie erhalten.

Schritt 9a und 9b: Aufteilung der Patientinnen und Patienten für die eine bzw. keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Der pU unterteilt die Patientinnen und Patienten aus dem vorherigen Schritt in Patientinnen und Patienten, für die

- eine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1) oder
- keine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 2).

Zur Ermittlung der Anteilswerte je Gruppe operationalisiert der pU die Patientinnen und Patienten nach ihrem Allgemeinzustand mittels dem ECOG-PS 0 bis 2 (Teilpopulation 1) bzw. ECOG-PS 2 bis 4 (Fragestellung 2). Hierzu verweist er zum einen auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 10.12.2020 [51], laut welchem insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (insbesondere Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 3, 4 und gegebenenfalls 2) eine weitere Chemotherapie nicht infrage kommt. Zum anderen verweist der pU auf ein Dossier zur Nutzenbewertung zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2016 [52], in welchem Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 bis 1 Teilpopulation 1 (Teilpopulation aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA: Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist) zugeordnet wurden und Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 zu gleichen Teilen auf Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist) aufgeteilt wurden.

Anhand der Auswertung des CRISP-Registers [49] berechnet der pU auf Basis von 653 erfassten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ohne EGFR-Mutationen

mit bekanntem ECOG-PS zu Beginn der Zweitlinientherapie nach einer platinbasierten Erstlinientherapie einen Anteilswert von 86,4 % für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 bis 1 und der Hälfte der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 (Teilpopulation 1). Im Umkehrschluss ermittelt er einen Anteilswert von 13,6 % zur Bestimmung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in Teilpopulation 2.

Übertragen auf den vorherigen Schritt ergeben sich laut pU somit 9 bis 25 Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1) und 1 bis 4 Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 2).

Schritt 10a und 10b: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU setzt für die Patientinnen und Patienten in der GKV unter den Betroffenen einen Anteil in Höhe von 88,14 % [53,54] an. Diesen überträgt er jeweils auf das Ergebnis aus den Schritten 8, 9a und 9b. Insgesamt berechnet der pU für die GKV-Zielpopulation somit

- 9 bis 26 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-20-Insertionsmutationen, welche nach Versagen einer platinbasierten Therapie eine weitere Therapie erhalten, davon
 - 8 bis 22 Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 1) und
 - 1 bis 4 Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Teilpopulation 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 für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da insbesondere

- Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose in einem früheren Stadium und einer progredienten Erkrankung im Betrachtungsjahr als auch Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben und für eine Behandlung mit Amivantamab im Betrachtungsjahr infrage kommen, unberücksichtigt bleiben (siehe Bewertung zu den Schritten 1 und 3),
- höhere Anteilswerte für aktivierende EGFR-Mutationen angesetzt werden können (siehe Bewertung zu Schritt 5) und
- eine zu starke Eingrenzung der Patientinnen und Patienten nach Versagen einer platinbasierten Therapie erfolgt (siehe Bewertung zu Schritt 8).

Im Folgenden werden einzelne kritische Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert.

Zu den Schritten 1 und 3: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten bzw. Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium

Durch das Vorgehen des pU werden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die in einem fortgeschrittenen Stadium erstdiagnostiziert werden. Es ist zu beachten, dass dadurch Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren. Ebenso vernachlässigt werden dadurch Patientinnen und Patienten, die sich bereits in den Vorjahren in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben und für die im Betrachtungsjahr eine Therapie mit Amivantamab infrage kommt. Dies führt somit zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie

Die vom pU angesetzte Untergrenze entstammt ursprünglich aus Auswertungen der deutschen Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie mit 211 Patientinnen und Patienten im Stadium IV [55]. Der obere Anteilswert basiert auf einer Auswertung des Tumorregisters Lungenkarzinom zu 1858 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Jahren 2009 bis 2014 [56].

Dabei ist zu beachten, dass der Anteilswert aus der EPICLIN-Lung-Studie ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde. Eine Übertragbarkeit auf die Patientenpopulation im Stadium IIIB / IIIC ist somit unsicher.

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

Die vom pU angesetzten Anteilswerte gehen zum einen auf eine monozentrische Kohortenstudie von Boch et al. (2013) [57] mit insgesamt 552 Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 eingeschlossen wurden, und zum anderen auf eine deutsche multizentrische Registerstudie (REASON-Studie) aus dem Jahr 2015 [58] zurück, in der Daten zu 4200 zwischen November 2009 und März 2011 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ausgewertet wurden.

In aktuelleren Verfahren aus dem Jahr 2021 [59,60] wurden höhere Anteilswerte von 14,1 % bzw. 14,2 % für Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen angesetzt. Diese basieren auf einer systematischen Recherche und Metaanalyse von Zhang et al. (2019) [61] sowie einer Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. (2021) [20] von ca. 3700 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (davon ca. 2300 mit Testung auf EGFR-Mutation).

Auch die vom pU mitgelieferte Auswertung aus dem Jahr 2021 des CRISP-Registers [49] von 3514 Patientinnen und Patienten mit Testung auf EGFR-Mutationen in der 1. oder 2. Behandlungslinie, gemäß welcher 13,9 % (489 Patientinnen und Patienten) eine EGFR-Mutation aufweisen, bestätigt, dass angesichts der aktuelleren Datenlage der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen oberhalb der vom pU veranschlagten Spanne zu erwarten ist.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU für die Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Insertionsmutationen Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit (n = 489) einschließt, für die gemäß der mitgelieferten Auswertung des CRISP-Registers [49] keine Spezifizierung zur vorliegenden EGFR-Mutation verfügbar ist (n = 90). Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung des Anteilswertes, da somit die Patientinnen und Patienten ohne Angaben zu vorliegenden EGFR-Mutationen komplett der Patientengruppe ohne Exon-20-Insertionsmutationen zugeordnet werden. Der vom pU ausgewiesene Anteilswert stellt somit eher eine Untergrenze dar.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Vortherapie

Aus der Quelle zu der Auswertung des CRISP-Registers [49] ist zu entnehmen, dass die herangezogenen 18 Patientinnen und Patienten solche mit einer platinbasierten Erstlinientherapie umfassen und nicht wie vom pU erläutert mit einer platinbasierten Erst- oder Zweitlinientherapie. Dies hat jedoch keine Auswirkung auf den ermittelten Anteilswert.

Zu Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit einer weiteren Therapie nach Versagen einer platinbasierten Therapie

Der pU grenzt die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten ein, die nach Versagen einer platinbasierten Vortherapie eine weitere Therapie erhalten. Vielmehr sollten jedoch alle Patientinnen und Patienten nach Versagen einer platinbasierten Therapie herangezogen werden, unabhängig davon, ob sie eine weitere Therapielinie erhalten oder nicht erhalten haben. Durch die Operationalisierung des pU werden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, für die keine weitere (Chemo-)Therapie angezeigt ist und daher Best supportive Care (BSC) bzw. keine Therapie erhalten. Insgesamt führt die Operationalisierung zu einer zu starken Einschränkung der Zielpopulation.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die vom pU veranschlagten Anteilswerte nur eingeschränkt auf Schritt 7 übertragbar sind, da es sich zum einen nicht um spezifische Angaben für Patientinnen und Patienten mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen handelt und diese zum anderen aus einer Patientenpopulation abgeleitet wurden, die nicht auf eine bereits erfolgte Erstlinientherapie eingeschränkt wurde.

Zu Schritt 9a und 9b: Aufteilung der Patientinnen und Patienten für die eine bzw. keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Durch die bisherige Herleitung des pU wird die Verteilung nach ECOG-PS aus einer zu stark eingeschränkten Zielpopulation ermittelt, bei der insbesondere Patientinnen und Patienten unberücksichtigt sind, für die keine weitere (Chemo-)Therapie angezeigt ist (siehe Schritt 8). Werden alle Patientinnen und Patienten nach Versagen einer platinbasierten Therapie betrachtet, kann die Verteilung abweichen.

Abgesehen davon, ist zudem zu berücksichtigen, dass der Auswertung des CRISP-Registers [49] für etwa 25 % der Patientinnen und Patienten keine konkreten Angaben zum ECOG-PS zu entnehmen sind. Die unklare Verteilung dieser Patientengruppe ohne vollständigen Angaben zum ECOG-PS führt daher zu weiterer Unsicherheit.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die ausgewiesenen Anteilswerte auf einer Auswertung von Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation basieren und daher nur bedingt auf Patientinnen und Patienten mit EGFR Exon-20-Insertionsmutationen übertragbar sind. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass gemäß der Auswertung des CRISP-Registers für nur 5 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-20-Insertionsmutationen zum Start der Zweitlinientherapie Daten zum ECOG-PS vorliegen. Aufgrund der eingeschränkten Repräsentativität dieser Stichprobe wird sich laut pU daher auf Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutationen berufen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der vom ZfKD berichteten Fallzahlen für die Diagnosecodes C33 und C34 extrapoliert der pU die Inzidenzen aus den Jahren 2014 und 2018 jeweils anhand einer mittleren jährlichen Steigerungsrate von 0,38 % pro Jahr für die Jahre 2019 bis 2027.

Für das Jahr 2027 prognostiziert der pU 59 187 neu erkrankte Patientinnen und Patienten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Der G-BA hat für Amivantamab die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1):
 - Docetaxel oder
 - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder
 - Pemetrexed
- erwachsene Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 2):
 - BSC

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der

Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4-6,17].

Da in den Fachinformationen [4-6,17] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für alle Wirkstoffe rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf vollständige Zyklen ab und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Für Amivantamab veranschlagt der pU somit 26 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr, für Docetaxel sowie Pemetrexed jeweils 17 und für Nintedanib 340 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergeben sich

- für Amivantamab für die Erhaltungstherapie 26,1 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr,
- für Docetaxel sowie Pemetrexed jeweils 17,4 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr und
- für Nintedanib 348 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr.

Der pU geht bei seinen Berechnungen zu Amivantamab von einer Erhaltungstherapie aus. Somit berücksichtigt er für Amivantamab eine Gabe alle 2 Wochen. Die anfänglich häufigere Gabe (wöchentlich in den Wochen 1 bis 4) wird nicht berücksichtigt.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen bei der von ihm veranschlagten Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) den Fachinformationen [4-6,17].

Der Verbrauch von Amivantamab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [62] von 77,0 kg zugrunde und macht Angaben zum Verbrauch für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 80 kg.

Der Verbrauch von Docetaxel und Pemetrexed richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,90 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 [62].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Amivantamab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2022, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2021 wieder.

Für Docetaxel lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen zwar eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher ist als die vom pU veranschlagte Stückelung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Amivantamab, Docetaxel und Pemetrexed Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Angaben sind plausibel.

Für alle Wirkstoffe können zusätzlich Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder – sofern zutreffend – für die Infusionstherapie, die der pU nicht veranschlagt.

Nicht vom pU berücksichtigt werden zudem Kosten für eine Prämedikation, welche bei Amivantamab und Pemetrexed gemäß den Fachinformationen anzusetzen sind [6,17].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Amivantamab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 137 813,26 €. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Dies ist plausibel. Die Jahrestherapiekosten können höher ausfallen als vom pU angegeben, falls das 1. Behandlungsjahr inklusive Initialtherapie berücksichtigt oder die Anzahl Zyklen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet wird.

Die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für Pemetrexed, Docetaxel sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib in der Größenordnung plausibel. Wird die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergeben sich höhere Kosten als vom pU angegeben.

Es fallen für alle Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt dar, dass ein genauer Versorgungsanteil von Amivantamab derzeit nicht abschätzbar sei. Er gibt an, dass Patientinnen und Patienten aufgrund ihres palliativen Erkrankungszustandes sich individuell gegen jegliche Therapie entscheiden können. Die Kontraindikationen von Amivantamab stellt der pU korrekt gemäß der Fachinformation dar [17]. Er gibt an, dass Amivantamab sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich eingesetzt werden kann.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Amivantamab als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Amivantamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist ^b	Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist ^b	Best supportive Care ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils 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 **fett** markiert.

b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

c. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Amivantamab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, davon	9–26	<p>Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose in einem früheren Stadium und einer progredienten Erkrankung im Betrachtungsjahr sowie von Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben und für eine Behandlung mit Amivantamab im Betrachtungsjahr infrage kommen ▪ die Verwendung von zu geringen Anteilswerte für aktivierende EGFR-Mutationen ▪ die zu starke Eingrenzung der Patientinnen und Patienten nach Versagen einer platinbasierten Therapie
	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1)	8–22	
	Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 2)	1–4	
<p>a. Angabe des pU EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Zu bewertendes Arzneimittel						
Amivantamab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie	135 967,26	0	1846,00	137 813,26	Die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für die Erhaltungstherapie plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Docetaxel	Patientinnen und Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1)	18 911,82	0	1377,00	20 288,82	Die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind (in der Größenordnung) plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Docetaxel + Nintedanib		50 191,82	0	1377,00	51 568,82	
Pemetrexed		9009,32	0	1377,00	10 386,32	
BSC	Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 2)	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU b. Die Kommentare gelten für die vom pU vorgenommene Rundung auf volle Zyklen und entsprechend der Behandlungstage pro Jahr. Wird eine Rundung auf 1 Nachkommastelle vorgenommen, so liegen die Kosten entsprechend höher.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 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.

Indikationen NSCLC EGFR Exon-20-ins

Rybrevant® 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.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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 infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) handeln zu können.

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

Dosierung

Um das Risiko des Auftretens von IRRs unter Rybrevant® zu reduzieren, soll Prämedikation verabreicht werden (siehe unten „Dosisänderungen“ und „Empfohlene Begleitmedikation“). Die empfohlene Dosis Rybrevant® ist in Tabelle 1-13 angegeben, das Dosierungsschema ist in Tabelle 1-14 aufgeführt (siehe unten „Infusionsgeschwindigkeiten“).

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis von Rybrevant®

Körpergewicht des Patienten (Ausgangswert [*])	Empfohlene Dosis	Anzahl der Durchstechflaschen
Unter 80 kg	1.050 mg	3
80 kg oder mehr	1.400 mg	4
* Bei Änderung des Körpergewichts während der Therapie ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.		

Tabelle 1-14: Dosierungsschema für Rybrevant®

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 4	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen)
Ab Woche 5	Alle 2 Wochen, beginnend in Woche 5

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 von Grad 3 oder 4 ist die Anwendung so lange zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 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 1-15 wieder zu beginnen. Siehe auch spezifische Dosisänderungen für spezifische Nebenwirkungen unter Tabelle 1-15.

Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisänderungen bei Nebenwirkungen

Körpergewicht (Ausgangswert)	Anfangsdosis	1. Dosisänderung	2. Dosisänderung	3. Dosisänderung
Unter 80 kg	1.050 mg	700 mg	350 mg	Rybrevant® absetzen
80 kg oder mehr	1.400 mg	1.050 mg	700 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 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 in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten 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 ihre 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 1.750 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.“*

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
4. AxioNovo. Fachinformation Docetaxel Axios 20 mg/ml. Stand: September 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Vargatef Weichkapseln. Stand: April 2021 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Seacross Pharma. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Pemetrexed Seacross 100mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2021.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 1.0; AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2018 [Zugriff: 03.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
8. Janssen Cilag. CHRYSALIS - MARCH 2021 Datacut; study CHRYSALIS (ED11001); Zusatzanalysen Teil 1 [unveröffentlicht].
9. Janssen Cilag. CHRYSALIS vs NGM; CHRYSALIS vs CRISP; CHRYSALIS vs Pooled NGM and CRISP; Datacut Chrysalis March 2021; Amivantamab vs G-BA Comparator; Zusatzanalysen Teil 2 [unveröffentlicht].
10. Park K, Haura EB, Leighl NB et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol 2021; 39(30): 3391-3402. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.21.00662>.
11. Janssen Research & Development. Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609776>.

12. Janssen Pharmaceutical. A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184169>.
13. Janssen Research & Development. A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; study 61186372EDI1001; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
14. Janssen Research & Development. A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; study 61186372EDI1001; Addendum to Interim Clinical Study Report dated 27 October 2020; Efficacy Analyses [08 October 2020 Cutoff] [unveröffentlicht]. 2020.
15. Janssen-Cilag. Amivantamab (Rybrentav); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Erwachsene 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 [online]. 2022. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/783/#dossier>.
16. European Medicines Agency. Rybrentav; CHMP assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rybrentav-epar-public-assessment-report_en.pdf.
17. Janssen. Rybrentav 350 mg [online]. 2021 [Zugriff: 21.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. AIO-Studien-gGmbH. Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP) [online]. 2021 [Zugriff: 08.03.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622581>.
19. AIO-Studien-gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients; Project Plan; Version 5 [online]. 2020 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0301-0400/0356-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
20. 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://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
21. Adjusted comparison of outcomes for Amivantamab in CHRYSALIS (EDI1001) versus standard of care in RWE sources in platinum-pretreated EGFR+ Exon20ins advanced NSCLC patients; Health Technology Assessment Statistical Analysis Plan - Germany [unveröffentlicht].

22. Janssen, AIO, iOMEDICO. Real world evidence study of treatment and prognostic patterns for patients with locally advanced or metastatic EGFR and EGFR Ex20ins mutated NSCLC with reference to the German CRISP registry”; (Study Protocol for prognostic and predictive values in non-small cell lung cancer (NSCLC) using Real-World-Evidence within German CRISP registry); Sub-study synopsis [unveröffentlicht].
23. Büttner R, Wolf J, Kron A. [The national Network Genomic Medicine (nNGM) : Model for innovative diagnostics and therapy of lung cancer within a public healthcare system]. Pathologe 2019; 40(3): 276-280. <https://dx.doi.org/10.1007/s00292-019-0605-4>.
24. Janssen, NGM. Retrospective cohort study of treatment and real-world outcomes for patients with advanced or metastatic EGFR Exon 20 insertion (EGFR Exon20ins) mutated Non-Small Lung Cancer NSCLC with reference to the German network for genomic medicine (NGM) [unveröffentlicht].
25. Wu YL, Lu S, Cheng Y et al. Nivolumab Versus Docetaxel in a Predominantly Chinese Patient Population With Previously Treated Advanced NSCLC: CheckMate 078 Randomized Phase III Clinical Trial. J Thorac Oncol 2019; 14(5): 867-875. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.006>.
26. Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ et al. Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. Ann Oncol 2014; 25(12): 2385-2391. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu463>.
27. Schiller JH, von Pawel J, Schütt P et al. Pemetrexed with or without matuzumab as second-line treatment for patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2010; 5(12): 1977-1985. <https://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f4a5c9>.
28. Pillai RN, Fennell DA, Kovcin V et al. Randomized Phase III Study of Ganetespib, a Heat Shock Protein 90 Inhibitor, With Docetaxel Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (GALAXY-2). J Clin Oncol 2020; 38(6): 613-622. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.19.00816>.
29. Lee DH, Lee JS, Kim SW et al. Three-arm randomised controlled phase 2 study comparing pemetrexed and erlotinib to either pemetrexed or erlotinib alone as second-line treatment for never-smokers with non-squamous non-small cell lung cancer. Eur J Cancer 2013; 49(15): 3111-3121. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.035>.
30. Kim ES, Neubauer M, Cohn A et al. Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol 2013; 14(13): 1326-1336. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70473-x](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70473-x).
31. Bradbury PA, Morris DG, Nicholas G et al. Canadian Cancer Trials Group (CCTG) IND211: A randomized trial of pelareorep (Reolysin) in patients with previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer receiving standard salvage therapy. Lung Cancer 2018; 120: 142-148. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.03.005>.

32. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9652): 1809-1818. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61758-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61758-4).
33. Li T, Piperdi B, Walsh WV et al. Randomized Phase 2 Trial of Pharmacodynamic Separation of Pemetrexed and Intercalated Erlotinib Versus Pemetrexed Alone for Advanced Nonsquamous, Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(1): 60-67. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.10.003>.
34. Gridelli C, Maione P, Rossi A. The PARAMOUNT trial: a phase III randomized study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately following induction first-line treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2013; 8(1): 23-28. <https://dx.doi.org/10.2174/15748871112079990040>.
35. Arrieta O, Barrón F, Ramírez-Tirado LA et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Docetaxel vs Docetaxel Alone in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The PROLUNG Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(6): 856-864. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0409>.
36. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9944): 665-673. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60845-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60845-x).
37. Garassino MC, Martelli O, Broggin M et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): 981-988. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70310-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70310-3).
38. Endocyte. Phase 2 Study of EC145 Alone Versus EC145+Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants With FR(++) 2nd Line Non Small Cell Lung Cancer (TARGET) [online]. 2021 [Zugriff: 08.03.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01577654>.
39. Auliac JB, Chouaid C, Greillier L et al. Randomized open-label non-comparative multicenter phase II trial of sequential erlotinib and docetaxel versus docetaxel alone in patients with non-small-cell lung cancer after failure of first-line chemotherapy: GFPC 10.02 study. *Lung Cancer* 2014; 85(3): 415-419. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.006>.
40. Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(7): 619-626. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70132-7](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70132-7).
41. Fred Hutchinson Cancer Research Center. Cancer Surveillance System (CSS) [online]. [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <https://www.fredhutch.org/en/research/divisions/public-health-sciences-division/research/epidemiology/cancer-surveillance-system.html>.

42. Spanish Lung Cancer Group. Thoracic Tumours Register (RTT) [online]. 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02941458>.
43. Xcenda, Amerisource Bergen. Systematic Literature Review for Confounders in Non-Small Cell Lung Cancer and Expert Validation; Final Report [unveröffentlicht]. 2021.
44. 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://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
45. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten für C33+C34 in den Jahren 1999-2018 [online]. 2021 [Zugriff: 03.01.2022]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
46. 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 - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3957/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_TrG.pdf.
47. 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; Dacomitinib [online]. 2019 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6061/2019-10-17_AM-RL-XII_Dacomitinib_D-442_TrG.pdf.
48. 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) [online]. 2019 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf.
49. AIO-Studien-gGmbH. CRISP Special Analysis 2020 [unveröffentlicht]. 2021.
50. Boehringer Ingelheim Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nintedanib (Vargatef); Modul 3 A; Kombinationstherapie mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie [online]. 2014 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-316: Amivantamab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie. 2020.
52. MSD Sharp & Dohme. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA); Modul 3A; Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie [online]. 2016 [Zugriff: 27.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1661/2016-08-11_Modul3_Pembrolizumab.pdf.
53. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
54. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 30.06.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 03.01.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
55. 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* 2013; 30(3): 447-461. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-118_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
57. 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). <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002560>.
58. 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://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-1149>.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-98_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-86_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

61. Zhang T, Wan B, Zhao Y et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. Transl Lung Cancer Res 2019; 8(3): 302-316. <https://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2019.04.12>.

62. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
amivantamab OR JNJ-61186372 OR JNJ-372

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-61186372 OR (JNJ 372) or JNJ372 OR JNJ-372

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
amivantamab OR JNJ 61186372 OR JNJ61186372 OR JNJ-61186372 OR JNJ 372 or JNJ372 OR JNJ-372

Anhang B Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, indirekter Vergleich: Amivantamab vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Amivantamab						
CHRYSALIS	offen, nicht kontrolliert ▪ Teil 1: Dosisescalation ▪ Teil 2: Dosisexpansion	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder nicht resezierbarem NSCLC ^b ▪ ECOG-PS 0 oder 1 für Teil 2 zusätzlich ▪ messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 ▪ aktivierende EGFR-Mutation ^{c, d} oder aktivierende cMET Exon-14-Skipping-Mutation ^d	Teil 1: ▪ Amivantamab ▫ 140 mg (N = 3) ▫ 350 mg (N = 3) ▫ 700 mg (N = 14) ▫ 1050 mg (N = 25) ▫ 1400 mg (N = 26) ▫ 1750 mg ^e (N = 6) ▪ Amivantamab + Lazertinib ^f (N = k. A.) ▪ Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed ^g (N = k. A.) Teil 2 ^h : ▪ Kohorte A–D, MET-1, MET-2: Amivantamab (N = 489) ▪ Kohorte E: Amivantamab + Lazertinib ^f (N = k. A.) vom pU ausgewertete Teilpopulation (Kohorte D+) ⁱ : Amivantamab ▪ für Wirksamkeit: n = 114 ^j ▫ für Mortalität supportiv: n = 124 ^k ▪ für Sicherheit: n = 153 ^l	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression ^m , nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten Beobachtung: endpunkt-spezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende	53 Studienzentren in Australien, China, Frankreich, Großbritannien, Japan, Kanada, Südkorea, Spanien, Taiwan, USA 05/2016–laufend Datenschnitte ▪ 08.06.2020 ▪ 08.10.2020 ⁿ ▪ 30.03.2021 ^o	primär: ORR, UEs sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, indirekter Vergleich: Amivantamab vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed						
CRISP ^p -Registerstudie	nicht interventionelle, prospektive Registerstudie, offen	CRISP-Kohorte ^q : erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stadium IIIB/C, IV ▪ mit EGFR Exon-20-Insertionen ▪ Versagen einer platinbasierten Therapie ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	CRISP-Kohorte ^q N = 15 vom pU ausgewertete Teilpopulation (CRISP-Kohorte, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^r : Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed (n = 7 ^s)	Screening: – Behandlung: k. A. Beobachtung: maximal bis zum Tod oder Projektende	ca. 150 Zentren in Deutschland 12/2015–laufend (Einschluss 1. Patientin / Patient mit Exon-20-Insertion: 04/2017) Datenschnitte <ul style="list-style-type: none"> ▪ 31.12.2020 ▪ 30.06.2021^t 	primär / sekundär ^u : Gesamtüberleben, Ansprechen, Progression, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, UEs ^v

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, indirekter Vergleich: Amivantamab vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NGM ^w -Registerstudie	prospektive Registerstudie mit retrospektiver Datenerfassung	NGM-Kohorte ^g : erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stadium IIIB/C, IV ▪ mit EGFR Exon-20-Insertionen ▪ Versagen einer platinbasierten Therapie ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	NGM-Kohorte ^g : N = 63 vom pU ausgewertete Teilpopulation (NGM-Kohorte, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^f : Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed (n = 24 ^h)	Screening: – Behandlung: k. A. Beobachtung: bis zum Tod	Datenerhebung: Universitätsklinikum Köln Weiterbehandlung: Universitätsklinikum Köln oder in > 300 regionalen Krankenhäusern / Arztpraxen 2010–laufend (Einschluss 1. Patientin / Patient mit Exon-20-Insertion: 09/2013) Datenschnitt: 08.07.2021 ^t	primär / sekundär ^l : Gesamtüberleben, Ansprechen, Progression, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose</p> <p>c. einschließlich sowohl Inhibitor-sensitive Primärmutationen wie Exon-19-Deletion und L858R als auch gegen verfügbare TKI resistente Mutationen wie Exon-20-Insertion</p> <p>d. dokumentiert durch die Testung durch ein CLIA-zertifiziertes Labor oder äquivalent</p> <p>e. mit Protokoll Amendment 4 (04.03.2018) auf Empfehlung des Safety-Evaluation-Teams (SET) ergänzte Dosisescalation</p> <p>f. Zum Datenschnitt 08.06.2020 waren 91 Patientinnen und Patienten in diesem Arm eingeschlossen, Angaben zum aktuellsten Datenschnitt liegen nicht vor.</p> <p>g. Zu dieser Kombinationstherapie ist keine Dosisexpansion (Teil 2) geplant.</p> <p>h. Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in Teil 2 der Studie in eine der 7 Kohorten A–D, MET-1, MET-2 und Kohorte E erfolgte abhängig vom Mutationsstatus bzw. ihrer Vortherapie.</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, indirekter Vergleich: Amivantamab vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>i. Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder nicht resezierbarem NSCLC mit EGFR Exon-20-Insertionen nach Versagen einer platinbasierten Therapie, die die empfohlene Phase-2-Dosis (1050 mg oder 1400 mg Amivantamab abhängig vom Körpergewicht) erhalten haben (gesamte Kohorte D sowie einzelne Patientinnen und Patienten aus Kohorte A und aus Teil 1 der Studie); nur die Kohorte D+ wird nachfolgend weiter betrachtet.</p> <p>j. 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 / Tod)</p> <p>k. umfasst zusätzliche 10 Patientinnen und Patienten, die nach dem 04.06.2020 eingeschlossen wurden</p> <p>l. Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (unabhängig vom Datum des Studieneintritts)</p> <p>m. klinisch dokumentiert oder radiologisch bestätigt (gemäß RECIST v1.1)</p> <p>n supportive Analyse zu Wirksamkeitsendpunkten der vom pU ausgewerteten Teilpopulation (n = 114)</p> <p>o. von der EMA geforderter und vom pU für die Nutzenbewertung primär herangezogener Datenschnitt</p> <p>p. von der AIO-Studien-gGmbH initiierte Forschungsplattform, die Daten zur molekularen Testung, zur Behandlung und zum Erkrankungsverlauf von Patientinnen und Patienten mit NSCLC und SCLC erfasst</p> <p>q. umfasst Patientinnen und Patienten, die gemäß Angaben des pU den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie CHRYSALIS entsprechen</p> <p>r. Nur diese Kohorte wird nachfolgend weiter betrachtet.</p> <p>s. Bei den Patientinnen und Patienten konnten während der Beobachtung mehrere Therapieregime mit Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed eingesetzt worden sein. Eine Patientin / ein Patient ging für jede dieser Behandlungslinien – und somit ggf. mehrfach – in die Hauptanalyse des pU ein. Vom pU ausgewertete Teilpopulation: CRISP: n = 7 (7 Behandlungslinien); NGM: n = 24 (27 Behandlungslinien)</p> <p>t. vom pU für die Nutzenbewertung herangezogener Datenschnitt; CRISP-Registerstudie: jährliche Datenschnitte zum 30.06.</p> <p>u. keine Angabe, ob es sich um primäre oder sekundäre Endpunkte handelt</p> <p>v. Im Zuge der Kooperation mit der AIO-Studien-gGmbH wurde laut pU ab dem 29.04.2021 eine prospektive Erhebung zu Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten für die vom pU in der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewertete Teilpopulation begonnen.</p> <p>w. Forschungsplattform mit zentraler Datenbank an der Uniklinik Köln, die auf molekularpathologische Diagnostik von Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs spezialisiert ist und klinische Daten erfasst.</p> <p>AIO: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; CRISP: Clinical Research Platform into molecular Testing, Treatment and Outcome of (non-)small Cell Lung Carcinoma Patients; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: europäische Arzneimittelbehörde; k. A.: keine Angabe; MET: Mesenchymal Epithelial Transition; n: ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NGM: Netzwerk Genomische Medizin; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: Overall Response Rate, pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, indirekter Vergleich:
Amivantamab vs. Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed

Studie	Intervention
Studie mit Amivantamab	
CHRYSALIS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: Amivantamab 1050 mg/Woche^a (KG < 80 kg) oder 1400 mg/Woche^a (KG ≥ 80 kg), i. v. ▪ ab Zyklus 2: Amivantamab 1050 mg (KG < 80 kg) oder 1400 mg (KG ≥ 80 kg), i. v. alle 2 Wochen <p>Zyklusdauer: 28 Tage</p> <p>Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen / -abbruch bei Toxizität erlaubt</p> <p>nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zielgerichtete oder experimentelle Krebstherapie oder Immuntherapie ≤ 2 Wochen oder ≤ 4 Halbwertszeiten (je nachdem was länger ist) vor der 1. Dosis der Studienmedikation ▪ lokalisierte, palliative Strahlentherapie ≤ 7 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation ausschließlich für Teil 2 der Studie: ▪ Kohorte A: Behandlung für metastasierte Erkrankung (außer bei <i>de novo</i> Resistenzen gegen EGFR-TKI) ▪ Kohorte D: EGFR-TKI mit Aktivität gegen EGFR Exon-20-Insertionen (z. B. Poziotinib) <p>erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ erforderliche Prämedikation <ul style="list-style-type: none"> ▫ in Zyklus 1 (sowie optional in nachfolgenden Zyklen): Dexamethason oder Methylprednisolon ▫ in allen Zyklen: <ul style="list-style-type: none"> - Diphenhydramin oder Äquivalent - Paracetamol oder Äquivalent ▪ optionale Prämedikation <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ranitidin und Ondansetron ▪ lokalisierte, zeitlich beschränkte (z. B. 5 Tage) palliative Strahlentherapie nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Chemotherapie, Krebstherapie oder experimentelle Therapie ▪ Strahlentherapie von Zielläsionen
Studien mit Docetaxel, Docetaxel + Nintedanib oder Pemetrexed	
CRISP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel ▪ Docetaxel + Nintedanib ▪ Pemetrexed <p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ platinbasierte Therapie <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
NGM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel ▪ Docetaxel + Nintedanib ▪ Pemetrexed <p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ platinbasierte Therapie <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
<p>a. zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen Aufteilung der 1. Dosis auf 2 Tage (Tag 1 und Tag 2 von Zyklus 1)</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; KG: Körpergewicht; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>	

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. 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
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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?