

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.