

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Amivantamab mit Lazertinib sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Lazertinib mit Amivantamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 22.01.2025 bzw. 12.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib (im Folgenden Amivantamab + Lazertinib) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Amivantamab + Lazertinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen ^b ; Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none">▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)oder▪ Osimertinib
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF-, Exon20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Da es sich bei EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt, wird ferner davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rezeptor-Tyrosinkinase; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie MARIPOSA eingeschlossen. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Die Studie MARIPOSA ist eine noch laufende, teilverblindete, 3-armige RCT zum Vergleich von Amivantamab + Lazertinib, Osimertinib und Lazertinib in Monotherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Exon-19-Deletion oder Exon-L858R-Substitution im EGFR-Gen. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein guter Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Die Patientinnen und Patienten durften vor Studieneinschluss keine systemische Behandlung für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Eine Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor war zudem grundsätzlich ausgeschlossen. Eine kurative Therapie einschließlich Resektion oder Chemoradiotherapie durfte für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommen. Auch bei Vorliegen symptomatischer Hirnmetastasen durfte kein Studieneinschluss erfolgen.

In die Studie wurden insgesamt 1074 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:2:1 auf die 3 Studienarme randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind dabei die Studienarme Amivantamab + Lazertinib und Osimertinib relevant, die jeweils 429 Patientinnen und Patienten umfassen.

Die Behandlung mit Amivantamab + Lazertinib und Osimertinib erfolgte weitgehend gemäß den Fachinformationen. Abweichend von der Empfehlung der Fachinformationen war eine Fortsetzung der Studienbehandlung sowohl mit Amivantamab + Lazertinib als auch mit Osimertinib auch nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen. Gemäß aktueller S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms kann im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Weiterbehandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren über die Krankheitsprogression hinaus erfolgen. Des Weiteren wurde im Amivantamab + Lazertinib-Arm weitgehend keine Thromboseprophylaxe durchgeführt, wie sie laut Fachinformation bei dieser Wirkstoffkombination vorgesehen ist. Dies wird weiter unten im Abschnitt zu Limitationen der Studie näher erläutert.

Primärer Endpunkt der Studie MARIPOSA ist das progressionsfreie Überleben. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.05.2024 herangezogen.

Limitation der Studie MARIPOSA – unzureichende Thromboseprophylaxe

Laut den Fachinformationen von Amivantamab und Lazertinib soll zur Vermeidung venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) ab dem Zeitpunkt der Therapieinitiierung eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden. In der Studie MARIPOSA wurde ab dem Inkrafttreten von Amendment 3 zum Studienprotokoll vom 22.08.2022 – ca. 2 Jahre nach Studienbeginn – eine Thromboseprophylaxe im Amivantamab + Lazertinib-Arm empfohlen. Es ist somit davon auszugehen, dass für rund 2 Jahre keine prophylaktische Antikoagulation im Amivantamab + Lazertinib Arm gemäß Fachinformation erfolgt ist. Zudem soll gemäß Studienprotokoll die prophylaktische Gabe von Antikoagulanzen nur während der ersten 4 Monate der Behandlung mit Amivantamab + Lazertinib erfolgen. Die Fachinformationen begrenzen die Dauer der Antikoagulation jedoch nicht. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt eines VTEs (insgesamt 51 [12 %] Patientinnen und Patienten im Amivantamab + Lazertinib-Arm und 17 [4 %] der Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm) keine Antikoagulation erhalten habe. Dies sei insbesondere auf die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch nicht ausgesprochene Empfehlung einer prophylaktischen Antikoagulation zurückzuführen. Zum Zeitpunkt des Inkrafttretens von Amendment 3 zum Studienprotokoll war auch die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten bereits abgeschlossen, sodass davon auszugehen ist, dass auch ein Großteil der Patientinnen und Patienten die ersten 4 Monate der Behandlung bereits abgeschlossen hatte. Die Empfehlung einer Thromboseprophylaxe mit Amendment 3 des Studienprotokolls hatte für die meisten Patientinnen und Patienten somit keine Konsequenz mehr. Die fehlende prophylaktische Gabe von Antikoagulanzen stellt eine relevante Limitation der Studie MARIPOSA dar. Diese Unsicherheit stellt die Eignung der Studie MARIPOSA zwar nicht grundsätzlich infrage, allerdings wird dies bei der Aussage-sicherheit berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MARIPOSA als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schweren UEs und zu den weiteren spezifischen UEs ist aufgrund von unvollständigen Beobachtungen als hoch zu bewerten. Es finden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen für diese Endpunkte führen. Zudem zeigen sich Unterschiede in den Häufigkeiten für mehrere Therapieabbruchgründe. Darüber hinaus gehen die den

infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome im Interventionsarm nicht in die Auswertungen ein.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs wird aufgrund der subjektiven Entscheidung für einen Abbruch bei einem Studiendesign ohne Verblindung als hoch eingeschätzt. Zudem wird aufgrund der unverblindeten Erhebung für die Ergebnisse zu den nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund der im Interventionsarm unzureichend eingesetzten prophylaktischen Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen zur Vermeidung von VTEs bleibt für die Ergebnisse der Studie MARIPOSA unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Somit ist die Aussagesicherheit reduziert und es können auf Basis der vorliegenden Informationen unabhängig vom endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Des Weiteren ergibt sich unter Berücksichtigung der beschriebenen gravierenden Mängel bei der Erhebung und Auswertung der einer Reaktion im Zusammenhang einer Infusion zugrunde liegenden Symptome zusätzlich, dass sowohl für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion insgesamt als auch für das spezifische UE Dyspnoe keine geeigneten Daten vorliegen. Die fehlende Berücksichtigung dieser Ereignisse wirkt sich ebenfalls auf die beobachteten Effekte in den Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs sowie einige spezifische UEs aus. Allerdings zeigen sich in diesen Endpunkten bereits deutliche Effekte zum Nachteil der Intervention, sodass die Ergebnisse trotz der beschriebenen Unsicherheit als interpretierbar eingeschätzt werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Amivantamab + Lazertinib. Allerdings zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Für die in der Studie MARIPOSA erhobenen Endpunkte zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Für sämtliche Endpunkte zur Morbidität ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die in der Studie MARIPOSA erhobenen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Dyspnoe

Für die Endpunkte Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Dyspnoe liegen keine geeigneten Daten vor. Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

Pneumonitis / ILD (SUEs)

Für den Endpunkt Pneumonitis / ILD (SUEs) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

Weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte VTE (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Konjunktivitis (UEs), Obstipation (UEs), Erbrechen (UEs), Ödem peripher (UEs), Schleimhautentzündung (UEs), Muskelspasmen (UEs), Schmerz in einer Extremität (UEs), Myalgie (UEs), Parästhesie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs), Paronychie (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Gefäßerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Amivantamab mit Lazertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Dabei liegen nur für das Gesamtüberleben Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle anderen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum (bis zum Behandlungsende [zuzüglich 30 Tage]). Die vorgelegten Auswertungen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die Abwägung zum Zusatznutzen erfolgt nachfolgend getrennt für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre.

Patientinnen und Patienten < 65 Jahre

Für Patientinnen und Patienten im Alter unter 65 Jahren ist der Anhaltspunkt für einen positiven Effekt mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben maßgeblich. Die negativen Effekte insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt im Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage. Es

ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Auswertungen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome mit Unsicherheit behaftet sind und die beobachteten Effekte dadurch potenziell unterschätzt werden. Dies ist neben den spezifischen UEs insbesondere für den Endpunkt SUEs relevant, in dem sich durch die Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome ein anderes Ausmaß für einen höheren Schaden ergeben könnte. Aufgrund der Unsicherheiten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sowie den nicht geeigneten Auswertungen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kann der Zusatznutzen in der Gesamtschau daher nicht quantifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für Patientinnen und Patienten im Alter von unter 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahre

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber liegen ausschließlich negative Effekte vor, insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen. Die oben beschriebenen Unsicherheiten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sowie die fehlenden Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die Gesamtabwägung zu den Patientinnen und Patienten \geq 65 Jahre daher nicht maßgeblich. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 3: Amivantamab + Lazertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen ^b ; Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Osimertinib 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen^c ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen

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

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF-, Exon20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Da es sich bei EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt, wird ferner davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

c. In die Studie MARIPOSA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rezeptor-Tyrosinkinase; ROS1: C-ros Oncogene 1

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.