

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Amivantamab (in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.01.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (im Folgenden Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) als Erstlinientherapie.

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

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

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c} |
|--|---|
| Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR; Erstlinientherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbine oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbine oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird 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 keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Beim EGFR-mutierten NSCLC handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ras Oncogene 1</p> |

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

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

Ergebnisse

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

Datenschnitte

Für die Studie PAPILLON wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

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

Auswertungen zum vorgelegten Datenschnitt vom 03.05.2023 sind nicht geeignet

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c} | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|
| Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR; Erstlinientherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Für das Anwendungsgebiet wird 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 keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Beim EGFR-mutierten NSCLC handelt es sich histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.