

Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie)

Addendum zum Projekt A25-08 | A25-11
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-77
A25-78

Version: 1.0

Stand: 27.06.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2036
DOI: 10.60584/A25-78

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie) – Addendum zum Projekt A25-08 | A25-11

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.06.2025

Interne Projektnummer

A25-77 | A25-78

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-78>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie); Addendum zum Projekt A25-08 | A25-11 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-78>.

Schlagwörter

Amivantamab, Lazertinib, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT04487080

Keywords

Amivantamab, Lazertinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT04487080

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Ivona Djuric
- Ulrich Grouven
- Philip Kranz
- Prateek Mishra

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	2
2.2 Ergebnisse	6
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	6
2.2.2 Verzerrungspotenzial	12
2.2.3 Ergebnisse.....	15
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	24
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	26
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	26
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
2.4 Zusammenfassung.....	37
3 Literatur	39
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	40
A.1 Mortalität: Gesamtüberleben	40
A.2 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), NSCLC-SAQ, PGIS, EQ-5D VAS	43
A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	54
Anhang B Ergänzende Darstellung von präspezifizierten Analysen zu patientenberichteten Endpunkten (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung).....	60
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen	62

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	3
Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	4
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	6
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	8
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	13
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib .	16
Tabelle 7: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib.....	19
Tabelle 8: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	25
Tabelle 9: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	25
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	28
Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.....	35
Tabelle 12: Amivantamab + Lazertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	60
Tabelle 14: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	63
Tabelle 15: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	69
Tabelle 16: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib.....	70
Tabelle 17: Häufige Abbrüche (mindestens einer Komponente) wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib.....	72

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA, Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 04.12.2024	40
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024; Subgruppe: Alter < 65 Jahre	41
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024; Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre	42
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	43
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	44
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	45
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	46
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	47
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	48
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	49
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	50
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt NSCLC-SAQ, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	51
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PGIS, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	52
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	53

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024.....	54
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	55
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	56
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	57
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	58
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024	59

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NSCLC	Non-small Cell Lung Carcinoma (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
NSCLC-SAQ	Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VTE	venöses thromboembolisches Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.06.2025 mit ergänzenden Bewertungen zu den Projekten A25-08 und A25-11 (Amivantamab und Lazertinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Auswertung des finalen Datenschnittes vom 04.12.2024 der Studie MARIPOSA unter Berücksichtigung der mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Angaben [2-7]. Der pU hat zudem nach der mündlichen Anhörung vom 10.06.2025 weitere Daten zu patientenberichteten Endpunkten vorgelegt, die ebenfalls im vorliegenden Addendum berücksichtigt werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung 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 wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MARIPOSA eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie MARIPOSA findet sich in der Dossierbewertung A25-08 | A25-11 [1].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [6,7] den von der European Medicines Agency (EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens angeforderten Datenschnitt vom 13.05.2024 für die Studie MARIPOSA vorgelegt. Gemäß pU lagen die Ergebnisse des präspezifizierten finalen Datenschnitts vom 04.12.2024 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. Für die Nutzenbewertung wurden daher die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.05.2024 herangezogen. Mit seiner Stellungnahme hat der pU die Ergebnisse des finalen Datenschnitts eingereicht [2-5,8,9]. Der finale Datenschnitt wird für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In seinem Dossier hat der pU für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Vergleiche der Ereignisanteile zur bestätigten Verschlechterung vorgelegt [6,7]. In der Dossierbewertung A25-08 | A25-11 wurde beschrieben, dass für eine sinnvolle Aussage zu dieser Operationalisierung Auswertungen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung erforderlich sind [1]. Mit seiner Stellungnahme legt der pU nun entsprechende Auswertungen vor, die für die vorliegende Bewertung herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.2.1) [3,5]. Zudem hat der pU die für die patientenberichteten Endpunkte präspezifizierten Auswertungen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung im Nachgang der Anhörung vorgelegt [8]. Darüber hinaus macht der pU in seiner Stellungnahme ergänzende Angaben zur Operationalisierung einzelner Endpunkte. Diese betreffen die Endpunkte symptomatische Progression, venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion. Die vorgelegten Informationen werden für die nachfolgende Bewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.1).

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie MARIPOSA einschließlich Angaben zu Studiendesign, Intervention und Studienpopulation findet sich in der Dossierbewertung A25-08 | A25-11 [1]. Im Folgenden werden daher nur Aspekte beschrieben, für die sich im vorliegenden Addendum relevante Änderungen gegenüber der Dossierbewertung A25-08 | A25-11 ergeben.

Patientencharakteristika

Laut Angabe des pU haben zum finalen Datenschnitt vom 04.12.2024 insgesamt 260 (62 %) Patientinnen und Patienten im Amivantamab + Lazertinib-Arm und 310 (72 %) Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm die Therapie abgebrochen. Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zum 04.12.2024 die Studie abgebrochen haben, macht der pU keine Angaben [1].

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 1 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Amivantamab + Lazertinib N = 429	Osimertinib N = 429
MARIPOSA (Datenschnitt vom 04.12.2024)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	27,0 [0,2; 47,2]	22,4 [0,2; 48,5]
Mittelwert (SD)	24,2 (14,4)	22,8 (13,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Min; Max]	38,1 [0,0; 48,1]	37,8 [0,3; 47,8]
Mittelwert (SD)	29,8 (12,7)	28,8 (12,0)
Morbidität (EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ, EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	29,5 [k. A.]	26,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (PGIS)		
Median [Min; Max]	23,9 [k. A.]	22,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	29,5 [k. A.]	26,0 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
	N = 421	N = 428
Median [Min; Max]	27,9 [k. A.]	23,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Die Beobachtungsdauer wurde auf Basis der inversen Kaplan-Meier-Methode berechnet.		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer unterscheidet sich zwischen den Studienarmen (27 Monate vs. ca. 22 Monate). Die medianen Beobachtungsdauern sind zwischen den Studienarmen für alle Endpunkte hinreichend vergleichbar.

Folgetherapien

Tabelle 2 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapieregime Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 429	Osimertinib N = 429
MARIPOSA (Datenschnitt vom 04.12.2024)		
Weiterbehandlung mit Studienmedikation ≥ 28 Tage nach Progression (% der Patientinnen und Patienten mit Progression)	k. A.	k. A.
Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie ^a	154 (35,9)	209 (48,7)
Chemo-/Immuntherapie-basierte Regime	97 (63,0)	159 (76,1)
Chemotherapie allein	76 (49,4)	119 (56,9)
Carboplatin + Pemetrexed	49 (31,8)	70 (33,5)
Docetaxel	9 (5,8)	16 (7,7)
Carboplatin + Paclitaxel	10 (6,5)	18 (8,6)
Cisplatin + Pemetrexed	4 (2,6)	19 (9,1)
Pemetrexed	8 (5,2)	4 (1,9)
Gemcitabin	1 (0,6)	5 (2,4)
Paclitaxel	0 (0,0)	6 (2,9)
Vinorelbin	1 (0,6)	6 (2,9)
Gimeracil / Oteracil / Tegafur	0 (0,0)	5 (2,4)
Chemotherapie + VEGF-Inhibitoren	13 (8,4)	27 (12,9)
Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed	6 (3,9)	7 (3,3)
Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel	4 (2,6)	5 (2,4)
Chemotherapie + VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren + Immuntherapie	13 (8,4)	21 (10,0)
Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel	5 (3,2)	10 (4,8)
Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed + Sintilimab	1 (0,6)	5 (2,4)
Chemotherapie + Immuntherapie	8 (5,2)	12 (5,7)
Carboplatin + Pembrolizumab + Pemetrexed	3 (1,9)	5 (2,4)
Immuntherapie allein	7 (4,5)	7 (3,3)
Atezolizumab	6 (3,9)	2 (1,0)

Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Therapieregime Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 429	Osimertinib N = 429
monoklonale Anti-EGFR-Antikörper / TKI oder TKI-basierte Regime	89 (57,8)	98 (46,9)
TKI	78 (50,6)	82 (39,2)
Osimertinib	46 (29,9)	44 (21,1) ^b
Afatinib	8 (5,2)	10 (4,8)
Gefitinib	8 (5,2)	10 (4,8)
Aumolertinib	7 (4,5)	6 (2,9)
Erlotinib	1 (0,6)	12 (5,7)
Furmonertinib	7 (4,5)	3 (1,4)
TKI-basierte Regime	16 (10,4)	24 (11,5)
Andere	7 (4,5)	12 (5,7)
a. alle nachfolgenden Prozentangaben: eigene Berechnung, basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie		
b. im Rahmen einer Folgetherapie verabreichtes Osimertinib		
EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor		

Zum finalen Datenschnitt der Studie MARIPOSA vom 04.12.2024 haben ca. 36 % vs. 49 % aller randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie erhalten. Davon wurden 44 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (21 % der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie) im Rahmen einer Folgetherapie mit Osimertinib weiterbehandelt. Der pU macht keine Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten zum finalen Datenschnitt der Studie eine Krankheitsprogression hatten und wie viele davon die bestehende Studienmedikation (Fortsetzung der Erstlinientherapie) weiter erhielten. Dementsprechend bleibt ebenfalls unklar, wie hoch der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression ist, die keine Folgetherapie erhalten haben. Zum vorherigen Datenschnitt hatten ca. 30 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression in beiden Studienarmen keine Folgetherapie erhalten [1].

Für den vorliegenden Datenschnitt vom 04.12.2024 zeigt sich kein relevanter Unterschied in den Folgetherapien zwischen den Studienarmen. Wesentliche Änderungen zum vorherigen Datenschnitt bezüglich der Häufigkeit einzelner Therapieregime zeigen sich nicht [1]. Für Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die nach Progression im Rahmen einer Folgetherapie mit Osimertinib weiterbehandelt wurden, ist auch anhand der aktuellen Daten

unklar, welcher Anteil danach eine Folgetherapie mit anderen Wirkstoffen erhalten hat. Ebenso fehlen nach wie vor Angaben dazu, aus welchen Gründen Patientinnen und Patienten in der Studie MARIPOSA keine Folgetherapie erhielten. Es ist damit weiterhin unklar, inwieweit die Anteile der Patientinnen und Patienten ohne Folgetherapie auf die Therapiesituation im Versorgungskontext übertragbar sind und ob Patientinnen und Patienten ohne Folgetherapie nach Progression unter Umständen von einer Folgetherapie profitiert hätten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 3 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MARIPOSA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MARIPOSA als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - symptomatische Progression
 - Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)

- Symptomatik, gemessen anhand des Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ)
- Symptomatik, gemessen anhand des Patient Global Impression of Severity (PGIS)
- Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
 - VTE (schwere UEs)
 - Pneumonitis / interstitielle Lungenerkrankung (ILD) (SUEs)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

Studie	Endpunkte															
	Gesamtüberleben	Symptomatische Progression ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (NSCLC-SAQ)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^d	Venöse thromboembolische Ereignisse ^e (schwere UEs ^b)	Pneumonitis / ILD ^f (PT, SUEs)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs ^g	
MARIPOSA	ja	nein ^h	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^h	ja	ja	ja	ja	
<p>a. Zur Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A25-08 A25-11 und den nachfolgenden Textabschnitt zum Endpunkt unter dieser Tabelle.</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente</p> <p>d. gemäß Studienprotokoll als UE von spezifischem Interesse (UESI) prädefiniert; siehe hierzu auch Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A25-08 A25-11 und den nachfolgenden Textabschnitt zum Endpunkt unter dieser Tabelle</p> <p>e. gemäß Studienprotokoll als UESI prädefiniert; operationalisiert über die SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“; die vollständige Operationalisierung ist in Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A25-08 A25-11 beschrieben</p> <p>f. gemäß Studienprotokoll als UESI prädefiniert; PT-Sammlung des pU „akute interstitielle Pneumonitis“, „interstitielle Lungenerkrankung“ und „Pneumonitis“</p> <p>g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Konjunktivitis“ (PT, UEs), „Obstipation“ (PT, UEs), „Erbrechen“ (PT, UEs), „Ödem peripher“ (PT, UEs), „Schleimhautentzündung“ (PT, UEs), „Muskelspasmen“ (PT, UEs), „Schmerz in einer Extremität“ (PT, UEs), „Myalgie“ (PT, UEs), „Parästhesie“ (PT, UEs), „Augenerkrankungen“ (SOC, UEs), „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ (SOC, UE), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (SOC, SUEs), „Paronychie“ (PT, schwere UEs), „Dyspnoe“ (PT, schwere UEs), „Untersuchungen“ (SOC, schwere UEs), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UEs), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, schwere UEs), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC, schwere UEs) und „Gefäßerkrankungen“ (SOC, schwere UEs)</p> <p>h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A25-08 A25-11 und den nachfolgenden Textabschnitt zum Endpunkt unter dieser Tabelle</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity Survey; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; VAS: visuelle Analogskala</p>																

Anmerkungen zu einzelnen Endpunkten

Endpunkt symptomatische Progression

Beim Endpunkt symptomatische Progression handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Dieser war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse durch die Prüffärztin / den Prüffarzt:

- Auftreten neuer lungenkrebsbedingter Symptome oder einer Symptomverschlechterung, die eine Anpassung der systemischen Krebstherapie erfordern, oder
- Auftreten neuer lungenkrebsbedingter Symptome oder einer Symptomverschlechterung, die eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erfordern.

Wie in der Dossierbewertung [1] beschrieben, ist der Endpunkt zwar grundsätzlich patientenrelevant, aber in der vorgelegten Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Maßgeblich hierfür war, dass unklar blieb, auf Basis welcher Ereignisse eine symptomatische Progression festgestellt wurde. Zudem waren die Symptome, die als Ereignis in die Auswertung eingehen sollten, nicht prädefiniert. Des Weiteren war unklar, ob alle eingegangenen Ereignisse zwangsläufig patientenrelevant sind, ob sie tatsächlich eine lungenkrebsbedingte Progression darstellen und in welchem Umfang Ereignisse unterschiedlicher Schweregrade in die Analyse eingingen.

Mit der Stellungnahme [2-5] legt der pU eine Auflistung von Ereignissen vor, die in den Endpunkt eingehen [3,5]. Jedoch liegen keine Angaben zu den Ereigniszahlen oder der Verteilung auf die beiden Behandlungsarme vor. Angaben zur Art der Erfassung der Ereignisse (z. B. bevorzugte Begriffe [PTs]) und zum Schweregrad der Ereignisse macht der pU ebenfalls nicht. Die vom pU vorgelegte Liste enthält dabei zudem Ereignisse, für die nicht ersichtlich ist, ob sie tatsächlich eine Progression der Erkrankung darstellen. Darunter sind unspezifische Symptome wie Rückenschmerzen, Bauchschmerz, Migräne oder Übelkeit. Darüber hinaus enthält die Liste auch nicht zwangsläufig patientenrelevante Ereignisse wie Thrombozytopenie, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, und erhöhte Blutalkalische Phosphatase.

Aus den Auswertungen des pU geht hervor, dass die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts symptomatische Progression maßgeblich durch Ereignisse in der Einzelkomponente Symptome, die eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erfordern, bestimmt werden (ca. 90 % der Ereignisse). Dabei bleibt jedoch unklar, um welche klinische Intervention es sich dabei handelt und ob diese auf eine Behandlung der Progression der Grunderkrankung abzielt. Aus den Angaben des pU geht ausschließlich hervor, dass es sich um nicht näher spezifizierte Eingriffe bzw. Prozeduren, Bestrahlung oder Medikationen handelte. Damit

liegen weiterhin keine ausreichenden Informationen zur Relevanz der Einzelkomponente Symptomverschlechterung, die eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erfordern, für die Nutzenbewertung vor.

In der Gesamtschau bestehen weiterhin relevante Unsicherheiten für die vom pU vorgelegte Endpunktdefinition. Der Endpunkt symptomatische Progression wird somit nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Der pU hat in der Studie MARIPOSA Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Instrumenten EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ, PGIS und EQ-5D VAS erhoben. Die laut Studienprotokoll präspezifizierte Operationalisierung war u. a. Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 und NSCLC-SAQ für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung. In seinem Dossier [6,7] für die Nutzenbewertung hat der pU statt Ereigniszeitanalysen nur Auswertungen zu Ereignisanteilen für eine bestätigte Verschlechterung (mindestens 2 Erhebungen und bei allen gegebenenfalls noch folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung) vorgelegt. Auswertungen zu den präspezifizierten Operationalisierungen lagen nicht vor.

Wie in der Dossierbewertung A25-08 | A25-11 beschrieben, ist in einer Datensituation mit annähernd gleich langer Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte in beiden Studienarmen und vergleichbaren Rücklaufquoten die Bewertung einer dauerhaften Verschlechterung möglich und inhaltlich sinnvoll. Für eine sinnvolle Aussage über das Erreichen des Therapieziels (Ausdehnen der Zeit bis zur Verschlechterung) sind jedoch Auswertungen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung notwendig. Der pU hat mit seiner Stellungnahme Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung zu allen patientenberichteten Endpunkten für den finalen Datenschnitt vom 04.12.2024 nachgereicht. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Darüber hinaus legt der pU die präspezifizierten Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor. Diese sind ergänzend in Anhang B dargestellt. Gegenüber der Analyse zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zeigen sich 3 zusätzliche relevante (d. h. mehr als geringfügige) Effekte zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Diese betreffen die Endpunkte Verstopfung, soziale Funktion und körperliche Funktion der EORTC QLQ-C30.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Die vom pU für die Dossierbewertung A25-08 | A25-11 vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ waren nicht für die Nutzenbewertung geeignet [1]. Wesentliche Gründe hierfür waren die Erhebung des Endpunkts in nur einem Studienarm (regelmäßige i. v. Gabe nur im Interventionsarm ohne

Placebo-Infusion im Kontrollarm), das Fehlen einer aggregierten Analyse aller für die infusionsbedingten Reaktionen potenziell relevanten symptomatischen UEs und das Fehlen einer Prädefinition von Symptomen, die die infusionsbedingten Reaktionen abbilden.

Eine aggregierte Analyse aller für die infusionsbedingten Reaktionen potenziell relevanten symptomatischen UEs liegt auch mit der Stellungnahme des pU nicht vor. Der pU legt lediglich eine Auflistung der Symptome nach SOC / PT für den finalen Datenschnitt vor, die in den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion für den Interventionsarm eingehen, jedoch ohne eine Einteilung in Schweregrade [3,5]. Die Ergebnisse für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion können somit auch nach Eingang der Stellungnahme des pU nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da sie keinen Vergleich zwischen Interventions- und Vergleichsarm ermöglichen.

Unabhängig von der aggregierten Analyse ist es notwendig, dass die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden individuellen symptomatischen UEs in die allgemeine Auswertung der UEs eingehen. Auch mit der Stellungnahme des pU liegt keine vollständige Auswertung der UEs einschließlich der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden symptomatischen UEs vor, obwohl dies grundsätzlich möglich gewesen wäre. Durch die Nichtberücksichtigung dieser Ereignisse ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu allen PTs / SOCs (sowie der Gesamtrate schwere UEs, siehe unten) weiterhin erschwert, insbesondere für PTs / SOCs, die häufig infusionsbedingt auftraten (z. B. „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Augenerkrankungen“). Es ist daher unklar, ob sich bei Betrachtung aller im Studienverlauf aufgetretenen Ereignisse (unabhängig ob infusionsbedingt oder nicht) auf der PT- und SOC-Ebene die Effektschätzung für die einzelnen PTs ändern würde. Gesicherte Aussagen zu potenziellen Effekten auf PT / SOC-Ebene sind für die betroffenen SOCs / PTs somit nach wie vor nicht möglich. Wie in der Dossierbewertung A25-08 | A25-11 beschrieben, zeigen die in der vorliegenden Bewertung eingeschlossenen spezifischen UEs jedoch ohnehin bereits Nachteile für die Intervention [1]. Dies ist auch für den Datenschnitt vom 04.12.2024 weiterhin der Fall.

Aus den Angaben des pU in der Stellungnahme geht darüber hinaus hervor, dass sich die Einteilung in die Schweregrade für das PT nicht nach den spezifischen Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien für die einzelnen Symptome, sondern nach den (unspezifischen) CTCAE Kriterien für das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ richtete. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit schweren UEs im übergeordneten Endpunkt schwere UEs, ist somit im Amivantamab + Lazertinib-Arm potenziell unterschätzt. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) besteht diese potenzielle Unvollständigkeit dagegen nicht. Es ist davon auszugehen, dass die Einstufung des PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ als SUE aufgrund der spezifischen Kriterien für SUEs unabhängig von dem zugrunde liegenden Symptom erfolgt ist.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Der pU gibt in seiner Stellungnahme an, dass der in der Nutzenbewertung herangezogene Endpunkt VTE über die Standardised MedDRA Query (SMQ) „Embolie- und Thromboseereignisse“ operationalisiert wurde. Dabei sind alle seit Studienbeginn erhobenen Ereignisse in die Auswertung eingegangen.

Die SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“ umfasst auch Ereignisse, die nicht einem VTE entsprechen, z. B. arterielle Embolie- und Thromboseereignisse. Wie in der Dossierbewertung A25-08 | A25-11 beschrieben, wird der Endpunkt im Wesentlichen durch Ereignisse der PTs „tiefe Venenthrombose“, „Venenthrombose einer Extremität“ und „Lungenembolie“ bestimmt [1]. Da nicht jede Venenthrombose zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis darstellt, werden wie auch in der Dossierbewertung die schweren Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 herangezogen, da damit alle patientenrelevanten Ereignisse für diesen Endpunkt abgebildet werden.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 5 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studienebene	Endpunkte														
		Gesamtüberleben	Symptomatische Progression ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (NSCLC-SAQ)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^d	Venöse thromboembolische Ereignisse ^e (schwere UEs ^b)	Pneumonitis / ILD ^f (PT, SUEs)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs ^g
MARIPOSA	N	N	– ^h	H ^{i,j}	H ^{i,j}	H ^{i,j}	H ^{i,j}	H ^{i,j}	H ⁱ	H ^{i,k}	H ⁱ	– ^h	H ^{i,k}	H ⁱ	H ^{i,k,m}	H ^{i,k,m}
<p>a. Zur Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A25-08 A25-11 [1] und Abschnitt 2.2.1 des vorliegenden Addendums.</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente</p> <p>d. gemäß Studienprotokoll als UE von spezifischem Interesse (UESI) prädefiniert; siehe auch Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A25-08 A25-11 und Abschnitt 2.2.1 des vorliegenden Addendums.</p> <p>e. gemäß Studienprotokoll als UESI prädefiniert; operationalisiert über die SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“; für die vollständige Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A25-08 A25-11 und Abschnitt 2.2.1 des vorliegenden Addendums</p> <p>f. gemäß Studienprotokoll als UESI prädefiniert; PT-Sammlung des pU „akute interstitielle Pneumonitis“, „interstitielle Lungenerkrankung“ und „Pneumonitis“</p> <p>g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Konjunktivitis“ (PT, UEs), „Obstipation“ (PT, UEs), „Erbrechen“ (PT, UEs), „Ödem peripher“ (PT, UEs), „Schleimhautentzündung“ (PT, UEs), „Muskelspasmen“ (PT, UEs), „Schmerz in einer Extremität“ (PT, UEs), „Myalgie“ (PT, UEs), „Parästhesie (PT, UE), „Augenerkrankungen“ (SOC, UEs), „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ (SOC, UE), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (SOC, SUEs), „Paronychie“ (PT, schwere UEs), „Dyspnoe“ (PT, schwere UEs), „Untersuchungen“ (SOC, schwere UEs), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UEs), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, schwere UEs), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC, schwere UEs) und „Gefäßerkrankungen“ (SOC, schwere UEs).</p> <p>h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A25-08 A25-11 und Abschnitt 2.2.1 des vorliegenden Addendums</p> <p>i. verkürzte Beobachtung aufgrund potenziell informativer Gründe</p> <p>j. im Studienverlauf stark sinkender Rücklauf von Fragebogen; fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>k. unvollständige Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome in den Auswertungen</p> <p>l. subjektive Entscheidung zum Abbruch bei unverblindeter Endpunkterhebung</p> <p>m. unverblindete Endpunkterhebung bei nicht schweren / schwerwiegenden Ereignissen</p>																

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte															
	Studienebene	Gesamtüberleben	Symptomatische Progression ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (NSCLC-SAQ)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^d	Venöse thromboembolische Ereignisse ^e (schwere UEs ^b)	Pneumonitis / ILD ^f (PT, SUEs)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs ^g
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; H: hoch; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity Survey; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; VAS: visuelle Analogskala																

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ, EQ-5D VAS und PGIS) wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Gründe hierfür sind die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, der im Studienverlauf stark sinkende Rücklauf der Fragebogen und die daraus resultierende verkürzte Beobachtungsdauer dieser Endpunkte, die zudem auf potenziell informative Zensierungen zurückgeht.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schweren UEs und zu den weiteren spezifischen UEs wird aufgrund von unvollständigen Beobachtungen als hoch bewertet. Es finden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen für diese Endpunkte führen. Es zeigen sich Unterschiede in den Häufigkeiten für mehrere Therapieabbruchgründe (Krankheitsprogression: ca. 33 % vs. 55 % und UEs: ca. 23 % vs. 14 %). Darüber hinaus gehen die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome im Interventionsarm nicht in die Auswertungen zu schweren UEs und spezifischen UEs ein. Hierdurch können weitere potenzielle Nachteile in UEs übersehen werden, was zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse beiträgt.

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

Die in der Dossierbewertung A25-08 | A25-11 beschriebene Einschätzung zur Aussagesicherheit der Ergebnisse (unklare Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund der im Interventionsarm unzureichend eingesetzten prophylaktischen Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen zur Vermeidung von VTEs) trifft auch für die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 04.12.2024 zu. Somit bleibt 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.

Zudem ergibt sich weiterhin, dass die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome im Interventionsarm nicht in die Auswertungen zu UEs eingehen. Die fehlende Berücksichtigung dieser Ereignisse wirkt sich ebenfalls auf die beobachteten Effekte in den Gesamtraten zu schweren UEs sowie spezifischen UEs aus (siehe Abschnitt 2.2.1). Allerdings zeigen sich in diesen Endpunkten bereits deutliche Effekte zum Nachteil der Intervention (siehe Abschnitt 2.2.3), sodass die Ergebnisse trotz der beschriebenen Unsicherheit als interpretierbar eingeschätzt werden.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 6 und Tabelle 7 fassen die Ergebnisse des finalen Datenschnitts der Studie MARIPOSA zum Vergleich von Amivantamab + Lazertinib mit Osimertinib als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen zusammen. Die Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind in Anhang A abgebildet. In Anhang B werden ergänzend die Daten zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zu den Endpunkten Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs befinden sich in Anhang C.

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MARIPOSA (Datenschnitt vom 04.12.2024)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	429	n. e. [42,9; n. b.] 173 (40,3)	429	36,7 [33,4; 41,0] 217 (50,6)	0,75 [0,61; 0,92]; 0,005 ^a
Morbidität					
symptomatische Progression	keine geeigneten Daten ^b				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – bestätigte Verschlechterung ^c)					
Fatigue	429	n. e. [40,5; n. b.] 117 (27,3)	429	n. e. [42,4; n. b.] 115 (26,8)	1,05 [0,81; 1,36]; 0,719
Übelkeit und Erbrechen	429	n. e. 28 (6,5)	429	n. e. 39 (9,1)	0,67 [0,41; 1,09]; 0,110
Schmerzen	429	n. e. 78 (18,2)	429	n. e. 67 (15,6)	1,11 [0,80; 1,55]; 0,516
Dyspnoe	429	n. e. 55 (12,8)	429	n. e. 53 (12,4)	0,99 [0,68; 1,44]; 0,942
Schlaflosigkeit	429	n. e. 55 (12,8)	429	n. e. 62 (14,5)	0,83 [0,57; 1,19]; 0,311
Appetitverlust	429	n. e. 46 (10,7)	429	n. e. 70 (16,3)	0,63 [0,44; 0,92]; 0,017
Verstopfung	429	n. e. 58 (13,5)	429	n. e. 44 (10,3)	1,29 [0,87; 1,92]; 0,203
Diarrhö	429	n. e. 26 (6,1)	429	n. e. 56 (13,1)	0,43 [0,27; 0,69]; < 0,001

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptomatik (NSCLC-SAQ – bestätigte Verschlechterung^d)					
Gesamtscore	429	n. e. 40 (9,3)	429	n. e. 53 (12,4)	0,74 [0,49; 1,12]; 0,156
Husten	429	n. e. 35 (8,2)	429	n. e. 41 (9,6)	-
Schmerz	429	n. e. 53 (12,4)	429	n. e. 63 (14,7)	-
Dyspnoe	429	n. e. 79 (18,4)	429	n. e. 63 (14,7)	-
Fatigue	429	n. e. 68 (15,9)	429	n. e. 85 (19,8)	-
Appetitverlust	429	n. e. 67 (15,6)	429	n. e. 96 (22,4)	-
Symptomatik (PGIS – bestätigte Verschlechterung ^e)	429	n. e. 53 (12,4)	429	n. e. [44,1; n. b.] 65 (15,2)	0,75 [0,52; 1,08]; 0,128
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – bestätigte Verschlechterung ^f)	429	n. e. 42 (9,8)	429	n. e. 52 (12,1)	0,78 [0,52; 1,17]; 0,229
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – bestätigte Verschlechterung^g)					
Globaler Gesundheitsstatus	429	n. e. 72 (16,8)	429	n. e. 83 (19,3)	0,84 [0,61; 1,16]; 0,301
Körperliche Funktion	429	n. e. 101 (23,5)	429	n. e. 69 (16,1)	1,55 [1,14; 2,12]; 0,005
Rollenfunktion	429	n. e. [40,9; n. b.] 118 (27,5)	429	n. e. 83 (19,3)	1,50 [1,13; 1,99]; 0,005
Emotionale Funktion	429	n. e. 43 (10,0)	429	n. e. 57 (13,3)	0,74 [0,49; 1,10]; 0,133
Kognitive Funktion	429	n. e. 89 (20,7)	429	n. e. 98 (22,8)	0,90 [0,67; 1,20]; 0,461
Soziale Funktion	429	n. e. 93 (21,7)	429	n. e. 88 (20,5)	1,05 [0,79; 1,41]; 0,723

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
<p>a. Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modells; stratifiziert nach Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (ja, nein).</p> <p>b. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1</p> <p>c. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei mindestens 2 aufeinanderfolgenden und allen folgenden Erhebungen, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>d. Eine Zunahme um ≥ 3 Punkte der Skalenspannweite im Gesamtscore im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich für den Gesamtscore: 0 bis 20).</p> <p>e. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 bis 6).</p> <p>f. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>g. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; Exon-19-Del: Exon-19-Deletion; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SOC: Systemorganklasse; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 7: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MARIPOSA (Datenschnitt vom 04.12.2024)					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	421	421 (100,0)	428	426 (99,5)	–
SUEs	421	233 (55,3)	428	177 (41,4)	1,34 [1,17; 1,54]; < 0,001
schwere UEs ^b	421	337 (80,0)	428	224 (52,3)	1,53 [1,38; 1,70]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^c	421	178 (42,3)	428	70 (16,4)	2,59 [2,03; 3,29]; < 0,001
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	keine geeigneten Daten ^d				
venöse thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) ^{b, e}	421	51 (12,1)	428	17 (4,0)	3,06 [1,80; 5,21]; < 0,001
Pneumonitis / ILD (PT, SUE) ^f	421	13 (3,1)	428	13 (3,0)	1,03 [0,48; 2,20]; 0,945
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	421	388 (92,2)	428	279 (65,2)	1,41 [1,31; 1,52]; < 0,001
Konjunktivitis (PT, UEs)	421	48 (11,4)	428	10 (2,3)	4,84 [2,48; 9,44]; < 0,001
Obstipation (PT, UEs)	421	130 (30,9)	428	70 (16,4)	1,89 [1,46; 2,44]; < 0,001
Erbrechen (PT, UEs)	421	59 (14,0)	428	28 (6,5)	2,14 [1,40; 3,28]; < 0,001
Ödem peripher (PT, UEs)	421	162 (38,5)	428	29 (6,8)	5,70 [3,93; 8,26]; < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	421	48 (11,4)	428	14 (3,3)	3,52 [1,97; 6,27]; < 0,001
Muskelspasmen (PT, UEs)	421	84 (20,0)	428	36 (8,4)	2,38 [1,65; 3,42]; < 0,001
Schmerz in einer Extremität (PT, UEs)	421	72 (17,1)	428	30 (7,0)	2,45 [1,64; 3,66]; < 0,001
Myalgie (PT, UEs)	421	60 (14,3)	428	24 (5,6)	2,54 [1,61; 4,00]; < 0,001
Parästhesie (PT, UEs)	421	61 (14,5)	428	27 (6,3)	2,31 [1,50; 3,56]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	421	144 (34,2)	428	76 (17,8)	1,93 [1,51; 2,46]; < 0,001

Tabelle 7: Ergebnisse (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	421	43 (10,2)	428	20 (4,7)	2,21 [1,32; 3,68]; 0,002
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	421	32 (7,6)	428	16 (3,7)	2,03 [1,13; 3,65]; 0,018
Paronychie (PT, schwere UEs ^b)	421	49 (11,6)	428	2 (0,5)	24,71 [6,11; 99,96]; < 0,001
Dyspnoe	keine geeigneten Daten ^d				
Untersuchungen (SOC, schwere UEs ^b)	421	65 (15,4)	428	42 (9,8)	1,57 [1,09; 2,26]; 0,015
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^b)	421	66 (15,7)	428	33 (7,7)	2,03 [1,37; 3,01]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^b)	421	41 (9,7)	428	19 (4,4)	2,21 [1,30; 3,74]; 0,003
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^b)	421	40 (9,5)	428	22 (5,1)	1,85 [1,12; 3,05]; 0,017
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs ^b)	421	34 (8,1)	428	20 (4,7)	1,73 [1,01; 2,96]; 0,044
<p>a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (ja, nein)</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>c. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1 und Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A25-08 A25-11</p> <p>e. operationalisiert über die SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“ mit CTCAE-Grad ≥ 3; Ergebnisse maßgeblich bestimmt durch die PTs „tiefe Venenthrombose“, „Venenthrombose einer Extremität“ und „Lungenembolie“</p> <p>f. PT-Sammlung des pU, operationalisiert über folgender PTs: akute interstitielle Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2).

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 (siehe Abschnitt 2.2.4).

Für die Altersgruppe < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre ergibt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.

Morbidität

Symptomatische Progression

Für den Endpunkt symptomatische Progression liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1). Für den Endpunkt symptomatische Progression ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhoe 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 gegenüber Osimertinib.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Amivantamab + Lazertinib. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung, Schlaflosigkeit

Für die Endpunkte Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Schmerzen, sowie Übelkeit und Erbrechen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (NSCLC-SAQ)

Für den Endpunkt NSCLC-SAQ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (PGIS)

Für den Endpunkt PGIS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Körperliche Funktion und Rollenfunktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

Globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

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 (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 (mindestens 1 Wirkstoffkomponente)

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

Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1 sowie Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A25-08 | A25.11 [1]. Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

VTE (schwere UEs)

Für den Endpunkt VTE (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.

Pneumonitis / ILD (SUEs)

Für den Endpunkt Pneumonitis / ILD (SUEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (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.

Weitere spezifische UEs

Für die Endpunkte Konjunktivitis (UEs), Obstipation (UEs), Erbrechen (UEs), Ödem peripher (UEs), Schleimhautentzündung (UEs), Muskelspasmen (UEs), Schmerz in einer Extremität

(UEs), Myalgie (UEs), Parästhesie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (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.

Für den Endpunkt Parästhesie (UEs) zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.2.4). Dabei zeigt sich sowohl für Frauen als auch für Männer jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Das Ausmaß des Effekts unterscheidet sich dabei zwischen den Subgruppen. Es ergibt sich sowohl für Frauen als auch für Männer jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Tabelle 8 und Tabelle 9 fassen die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Amivantamab + Lazertinib mit Osimertinib als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 8: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
MARIPOSA						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 65	235	n. e. 76 (32,3)	237	35,61 [31,05; 42,42] 123 (51,9)	0,53 [0,40; 0,70]	< 0,001
≥ 65	194	35,61 [30,42; n. b.] 97 (50,0)	192	37,72 [34,23; n. b.] 94 (49,0)	1,11 [0,84; 1,48]	0,467
Gesamt					Interaktion:	< 0,001
a. unstratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 9: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
MARIPOSA						
Parästhesie (PT, UE)						
Geschlecht						
weiblich	268	39 (14,6)	250	22 (8,8)	1,65 [1,01; 2,71]	0,046
männlich	153	22 (14,4)	178	5 (2,8)	5,12 [1,99; 13,19]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,040
a. basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Methode						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugte Bezeichnung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben 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.

Nebenwirkungen

Parästhesie (PT, UE)

Für den Endpunkt Parästhesie (PT, UE) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Sowohl für Frauen als auch für Männer zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Dabei ist das Ausmaß des Effekts bei Frauen allerdings nicht mehr als geringfügig. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 10).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier und der Stellungnahme des pU nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (Appetitlosigkeit und Diarrhö erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte zur Symptomatik werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Alter		
< 65 Jahre	Median: n. e. vs. 35,61 HR: 0,53 [0,40; 0,70]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	Median: 35,61 vs. 37,72 HR: 1,11 [0,84; 1,48]; p = 0,467	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
symptomatische Progression	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen		
Fatigue	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,05 [0,81; 1,36]; p = 0,719	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,67 [0,41; 1,09]; p = 0,110	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,11 [0,80; 1,55]; p = 0,516	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,99 [0,68; 1,44]; p = 0,942	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,83 [0,57; 1,19]; p = 0,311	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Appetitverlust	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,63 [0,44; 0,92]; p = 0,017	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Verstopfung	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,29 [0,87; 1,92]; p = 0,203	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,43 [0,27; 0,69]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_0 < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
NSCLC-SAQ	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,74 [0,49; 1,12]; p = 0,156	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PGIS	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,128	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,78 [0,52; 1,17]; p = 0,229	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)		
Globaler Gesundheitsstatus	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,61; 1,16]; p = 0,301	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,55 [1,14; 2,12]; HR: 0,65 [0,47; 0,88] ^d ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_0 < 0,90$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Rollenfunktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,50 [1,13; 1,99]; HR: 0,67 [0,50; 0,88] ^d ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Emotionale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,74 [0,49; 1,10]; p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,90 [0,67; 1,20]; p = 0,461	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,05 [0,79; 1,41]; p = 0,723	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	55,3 % vs. 41,4 % RR: 1,34 [1,17; 1,54]; RR: 0,75 [0,65; 0,85] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	80,0 % vs. 52,3 % RR: 1,53 [1,38; 1,70]; RR: 0,65 [0,59; 0,72] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	42,3 % vs. 16,4 % RR: 2,59 [2,03; 3,29]; RR: 0,39 [0,30; 0,49] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
venöse thromboembolische Ereignisse (schwere UEs)	12,1 % vs. 4,0 % RR: 3,06 [1,80; 5,21]; RR: 0,33 [0,19; 0,56] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Pneumonitis / ILD (SUEs)	3,1 % vs. 3,0 % RR: 1,03 [0,48; 2,20]; p = 0,945	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	92,2 % vs. 65,2 % RR: 1,41 [1,31; 1,52]; RR: 0,71 [0,66; 0,76] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Konjunktivitis (UEs)	11,4 % vs. 2,3 % RR: 4,84 [2,48; 9,44]; RR: 0,21 [0,11; 0,40] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation (UEs)	30,9 % vs. 16,4 % RR: 1,89 [1,46; 2,44]; RR: 0,53 [0,41; 0,68] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (UEs)	14,0 % vs. 6,5 % RR: 2,14 [1,40; 3,28]; RR: 0,47 [0,30; 0,71] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ödem peripher (UEs)	38,5 % vs. 6,8 % RR: 5,70 [3,93; 8,26]; RR: 0,18 [0,12; 0,25] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schleimhautentzündung (UEs)	11,4 % vs. 3,3 % RR: 3,52 [1,97; 6,27]; RR: 0,28 [0,16; 0,51] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Muskelspasmen (UEs)	20,0 % vs. 8,4 % RR: 2,38 [1,65; 3,42]; RR: 0,42 [0,29; 0,61] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schmerz in einer Extremität (UEs)	17,1 % vs. 7,0 % RR: 2,45 [1,64; 3,66]; RR: 0,41 [0,27; 0,61] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Myalgie (UEs)	14,3 % vs. 5,6 % RR: 2,54 [1,61; 4,00]; RR: 0,39 [0,25; 0,62] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Parästhesie (UEs) Geschlecht		
weiblich	14,6 % vs. 8,8 % RR: 1,65 [1,01; 2,71]; RR: 0,61 [0,37; 0,99] ^d ; p = 0,046	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^c
männlich	14,4 % vs. 2,8 % RR: 5,12 [1,99; 13,19]; RR: 0,20 [0,08; 0,50] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Augenerkrankungen (UEs)	34,2 % vs. 17,8 % RR: 1,93 [1,51; 2,46]; RR: 0,52 [0,41; 0,66] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (UEs)	10,2 % vs. 4,7 % RR: 2,21 [1,32; 3,68]; RR: 0,45 [0,27; 0,76] ^d ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs)	7,6 % vs. 3,7 % RR: 2,03 [1,13; 3,65]; RR: 0,49 [0,27; 0,88] ^d ; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Paronychie (schwere UEs)	11,6 % vs. 0,5 % RR: 24,71 [6,11; 99,96]; RR: 0,04 [0,01; 0,16] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Dyspnoe	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Untersuchungen (schwere UEs)	15,4 % vs. 9,8 % RR: 1,57 [1,09; 2,26]; RR: 0,64 [0,44; 0,92] ^d ; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	15,7 % vs. 7,7 % RR: 2,03 [1,37; 3,01]; RR: 0,49 [0,33; 0,73] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	9,7 % vs. 4,4 % RR: 2,21 [1,30; 3,74]; RR: 0,45 [0,27; 0,77] ^d ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	9,5 % vs. 5,1 % RR: 1,85 [1,12; 3,05]; RR: 0,54 [0,33; 0,89] ^d ; p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gefäßerkrankungen (schwere UEs)	8,1 % vs. 4,7 % RR: 1,73 [1,01; 2,96]; RR: 0,58 [0,34; 0,99] ^d ; p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 11 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter < 65 Jahre Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ körperliche Funktion: Anhaltspunkt für geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ venöse thromboembolische Ereignisse (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Paronychie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Untersuchungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Gefäßerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Konjunktivitis, Obstipation, Erbrechen, Ödem peripher, Schleimhautentzündung, Muskelspasmen, Schmerz in einer Extremität, Myalgie, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Parästhesie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht: männlich Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Es liegen keine geeigneten Daten zu den Endpunkten symptomatische Progression und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 (patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität: bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation; UEs: bis zum Behandlungsende [zuzüglich 30 Tage]). Die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt symptomatische Progression 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. Daneben zeigt sich ein positiver Effekt mit beträchtlichem Ausmaß für den Endpunkt Diarrhö (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen). Die negativen Effekte in den patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Rollenfunktion sowie körperliche Funktion) und in der Endpunktkategorie schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt im Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage.

Die Auswertungen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome mit Unsicherheit behaftet, sodass die beobachteten Effekte dadurch potenziell unterschätzt werden. Im Unterschied zum Dossier hat der pU in seiner Stellungnahme geeignete Daten zu patientenberichteten Endpunkten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität vorgelegt, sodass eine wesentliche Unsicherheit ausgeräumt wurde. Daher kann der Zusatznutzen in der Gesamtschau quantifiziert werden. Es zeigen sich zahlreiche negative Effekte mit beträchtlichem bis zu erheblichem Ausmaß bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie den Gesamtraten der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Darüber hinaus ist auch die absolute Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUEs (55 %) und Abbrüchen wegen UEs (42 %) im Amivantamab + Lazertinib-Arm hoch.

Aufgrund der Vielzahl der negativen Effekte mit beträchtlichem bis zu erheblichem Ausmaß, sowie der hohen Anzahl der betroffenen Patientinnen und Patienten ergibt sich insgesamt für Patientinnen und Patienten im Alter von unter 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringen 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 überwiegend negative Effekte vor, insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen. Demgegenüber steht lediglich ein positiver Effekt mit beträchtlichem Ausmaß für den Endpunkt Diarrhö (nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen). Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib aus der Dossierbewertung A25-08 | A25-11 für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen im Alter $<$ 65 Jahre. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter \geq 65 Jahre ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A25-08 | A25-11.

Tabelle 12 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 12: 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 ▪ Osimertinib 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen^c ▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>a. Dargestellt ist 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 Lokalthherapie 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>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.</p> <p>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</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf der Gesamtpopulation der Studie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-11>.
2. Johnson&Johnson. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1990: Amivantamab (NSCLC, Erstlinie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [unveröffentlicht]. 2025.
3. Johnson&Johnson. Anlagedokument zur schriftlichen Stellungnahme – Nutzenbewertungsverfahren D-1159; Finaler Datenschnitt und weiterführende Informationen zur Studie MARIPOSA [unveröffentlicht]. 2025.
4. Johnson&Johnson. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1990: Lazertinib (NSCLC, Erstlinie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [unveröffentlicht]. 2025.
5. Johnson&Johnson. Anlagedokument zur schriftlichen Stellungnahme – Nutzenbewertungsverfahren D-1165; Finaler Datenschnitt und weiterführende Informationen zur Studie MARIPOSA [unveröffentlicht]. 2025.
6. Johnson & Johnson. Amivantamab (Rybrevant); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 13.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1168/#dossier>.
7. Johnson & Johnson. Lazertinib (Lazcluze); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 20.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1173/#dossier>.
8. Johnson & Johnson. MARIPOSA (NCS3003) - Datacut DEC2024, unveröffentlichte Zusatzanalysen zur Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2025.
9. Janssen Research & Development. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; MARIPOSA, Study Number: 73841937NSC3003; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2025.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Mortalität: Gesamtüberleben

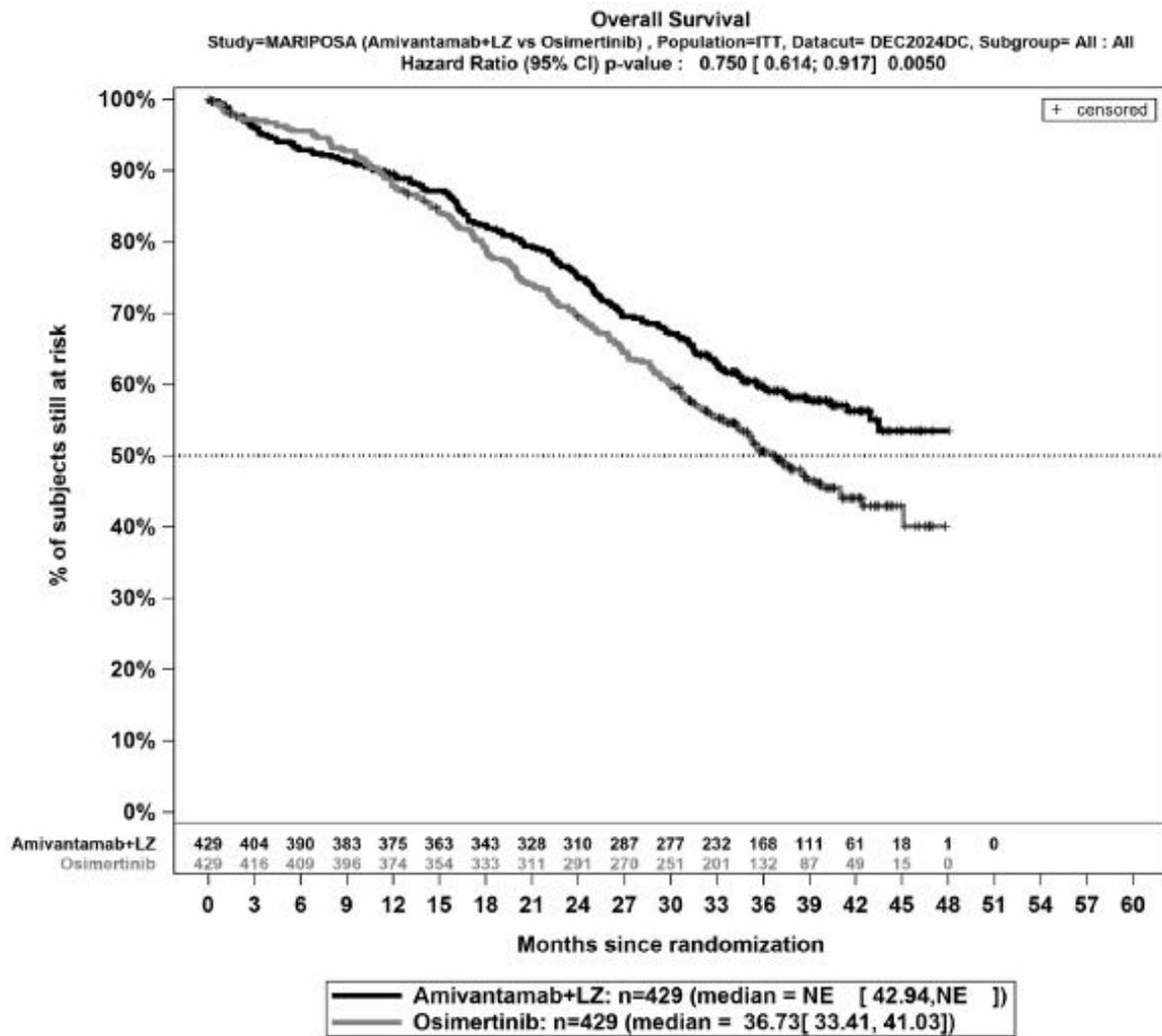


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA, Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 04.12.2024

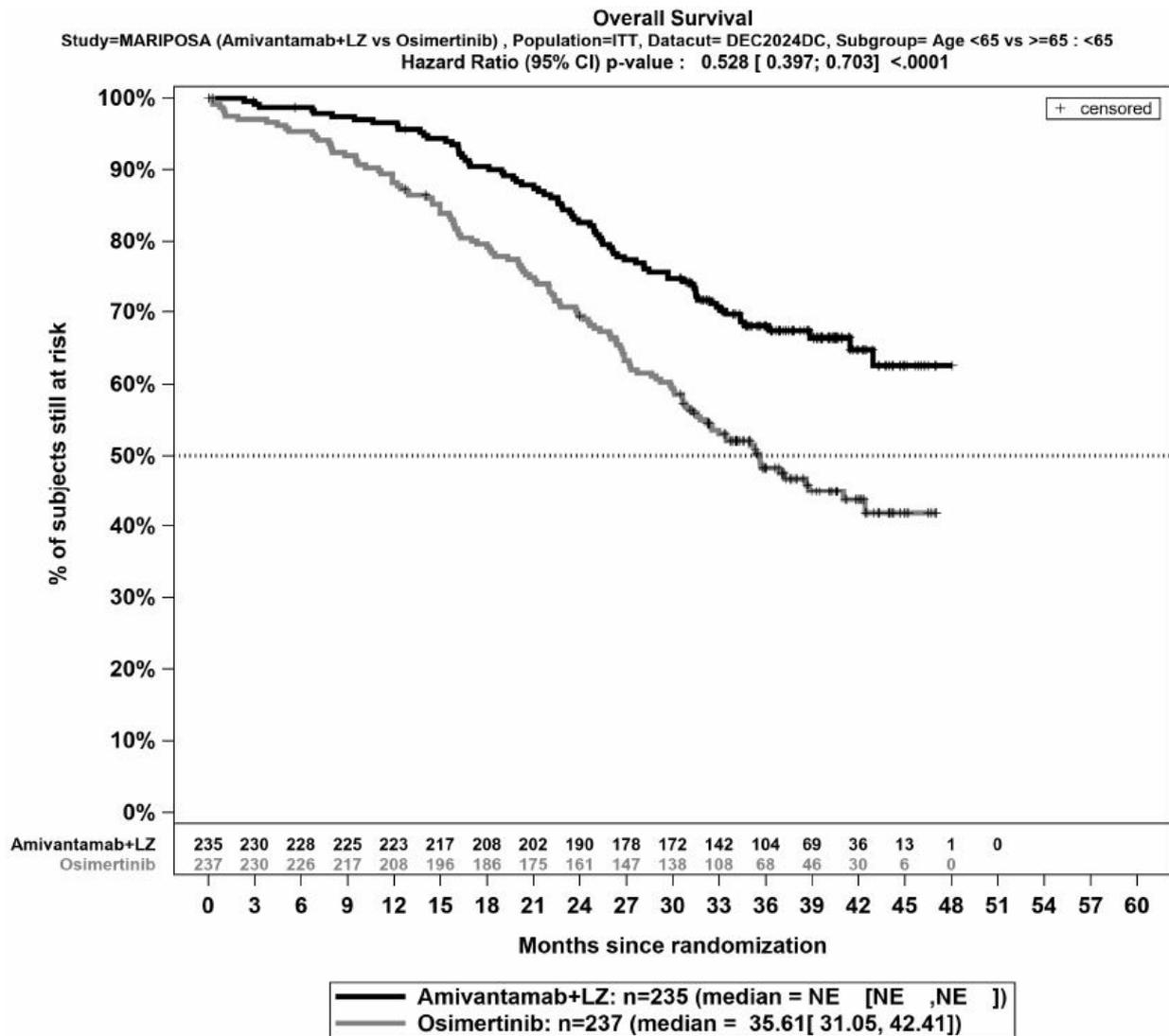


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024; Subgruppe: Alter < 65 Jahre

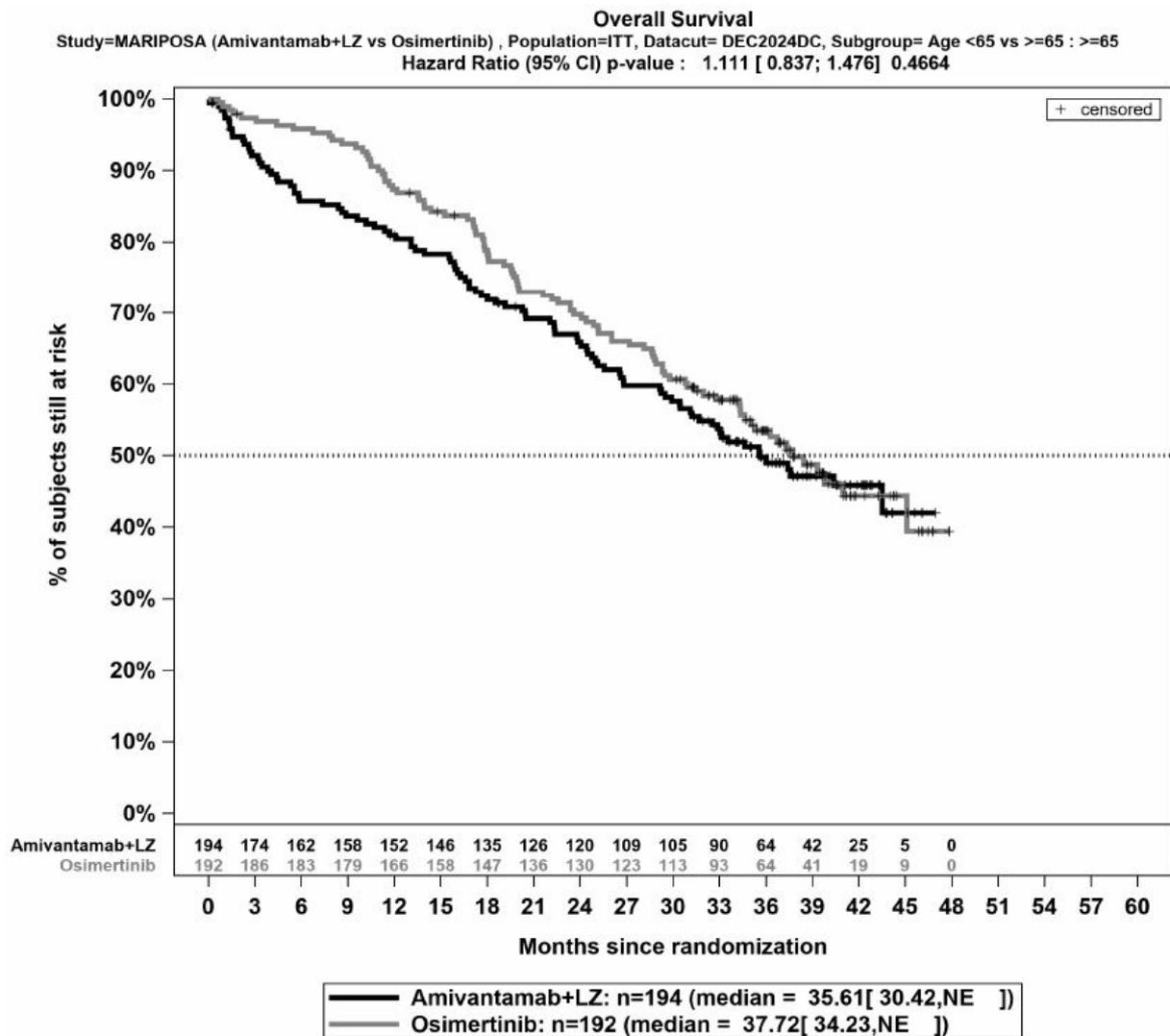


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024; Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre

A.2 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), NSCLC-SAQ, PGIS, EQ-5D VAS

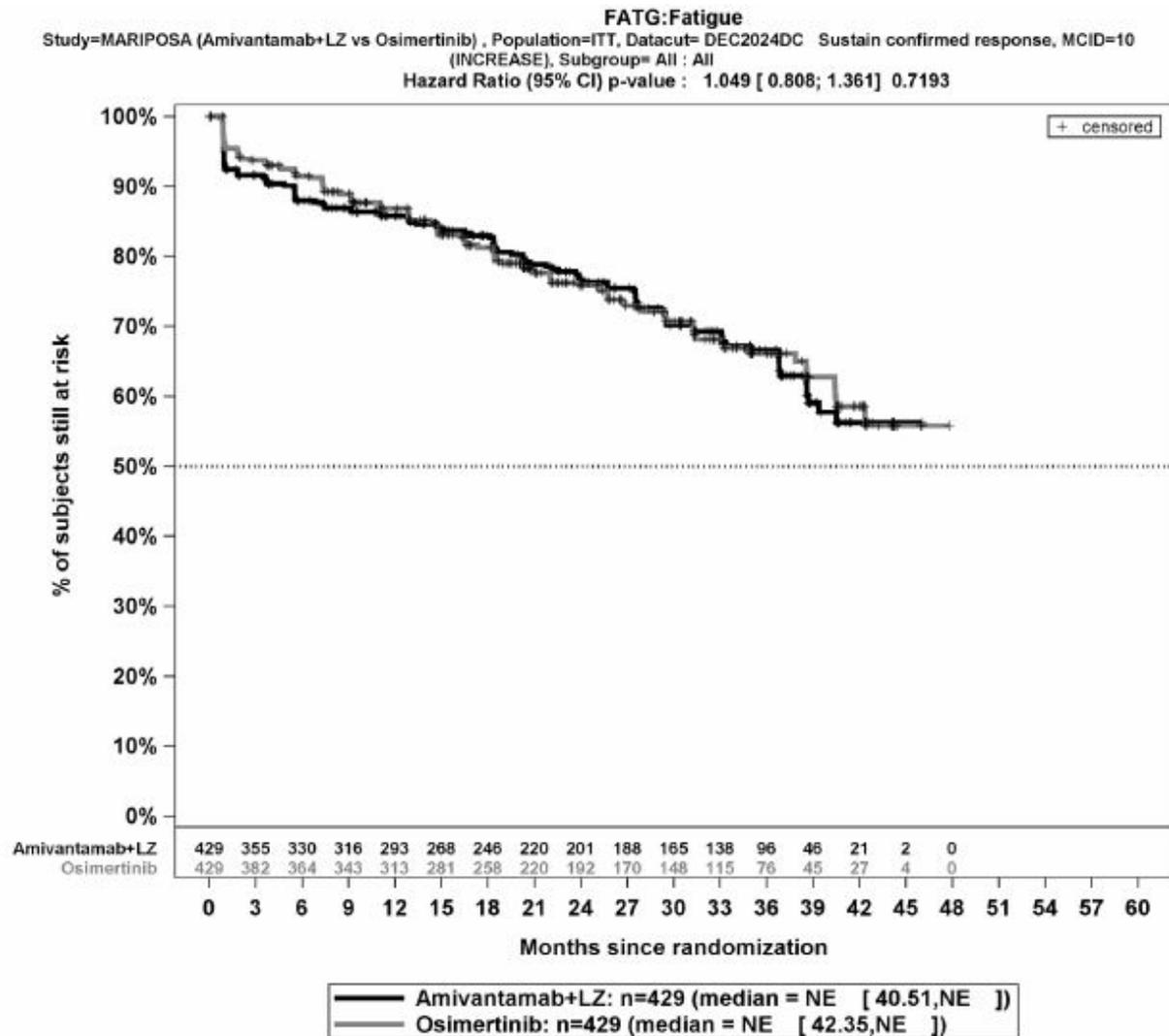


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

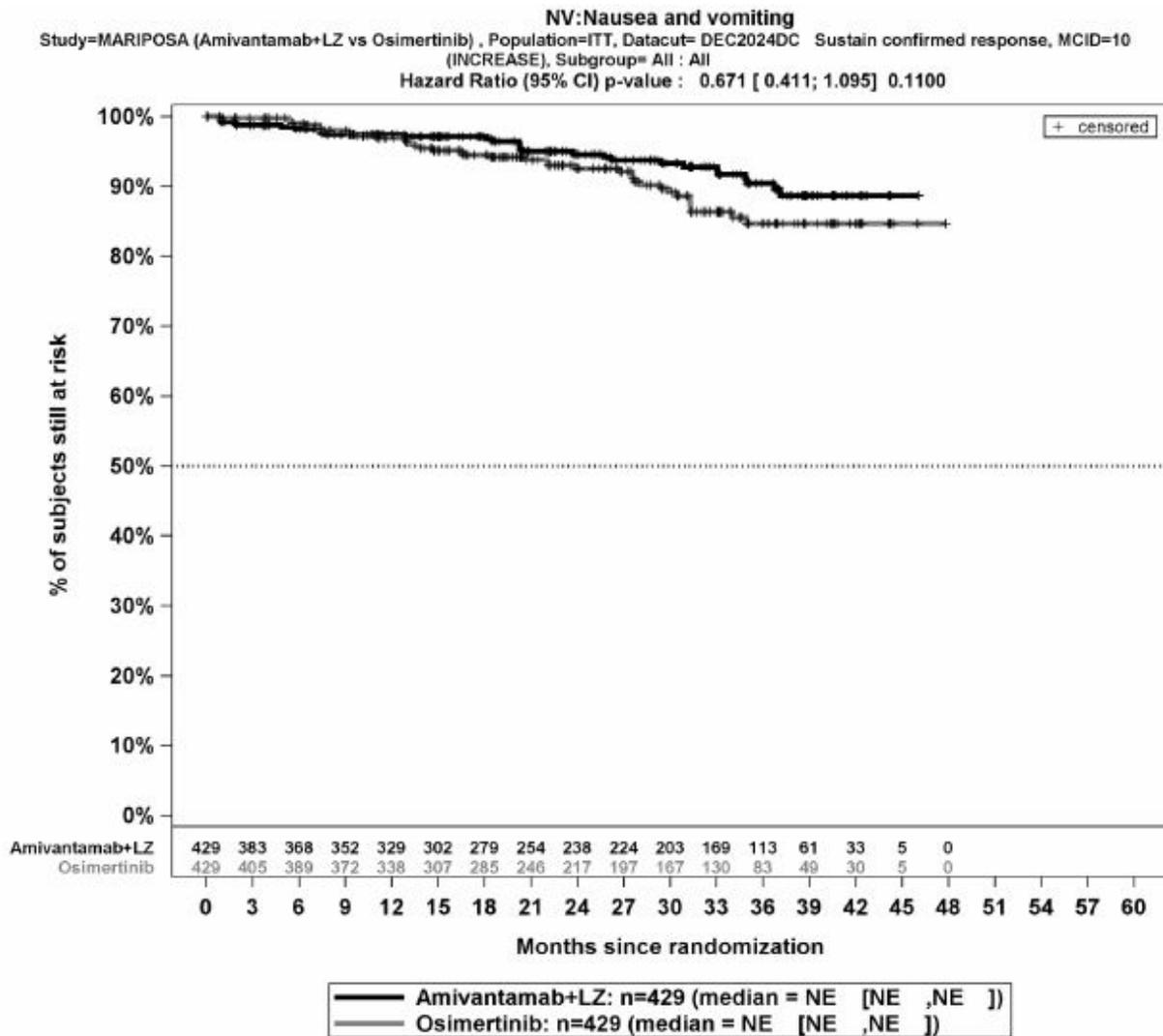


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

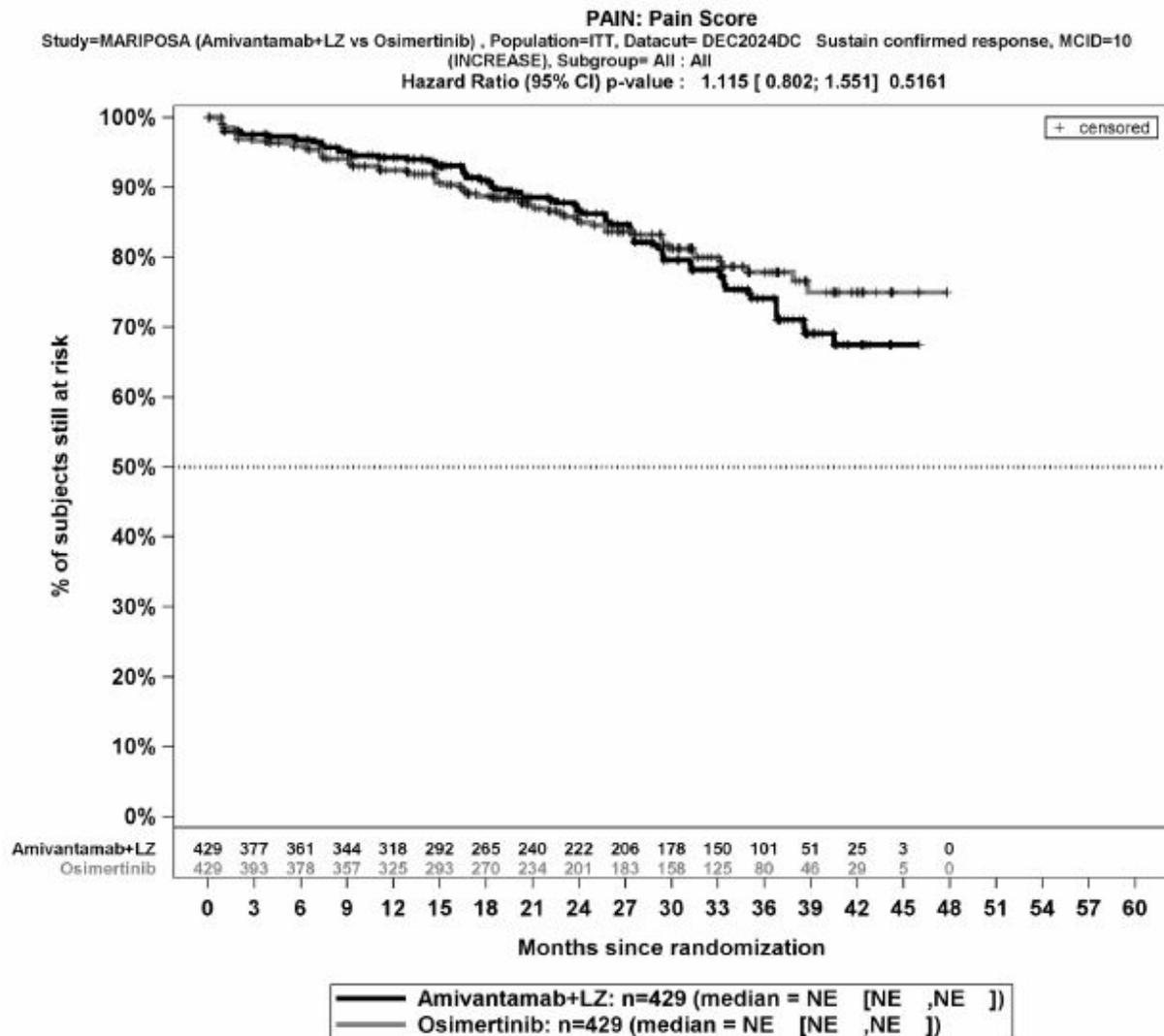


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

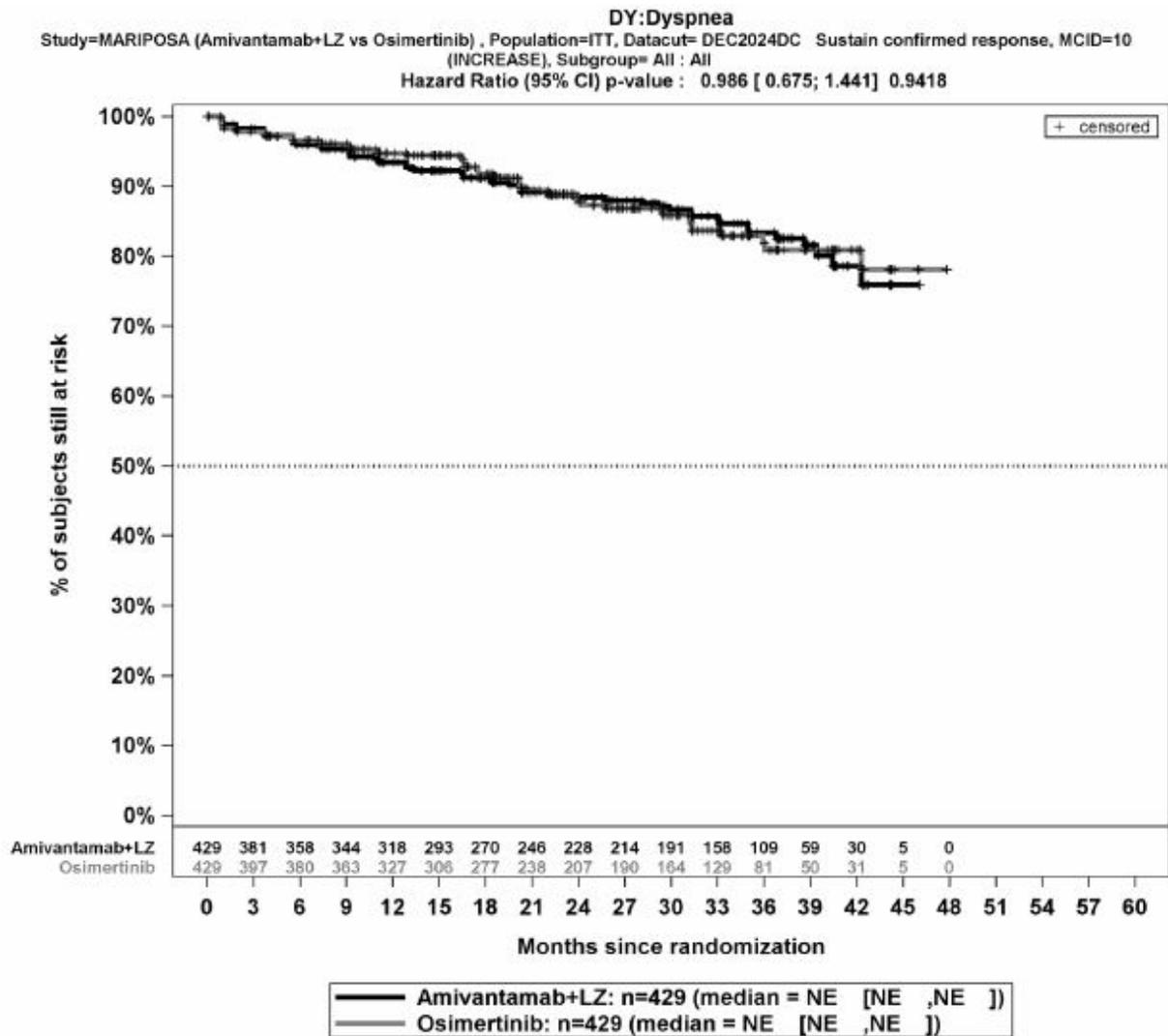


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

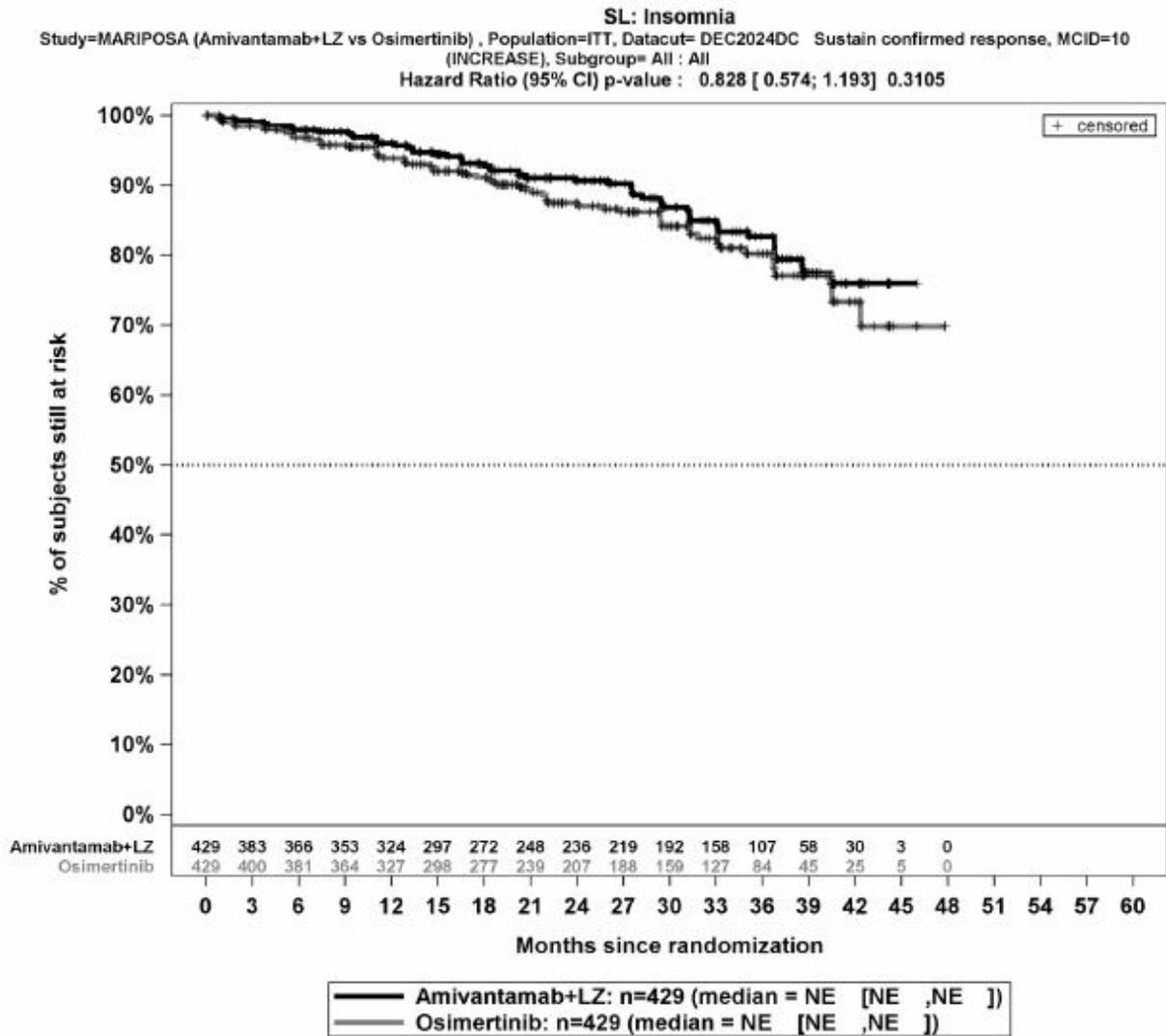


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

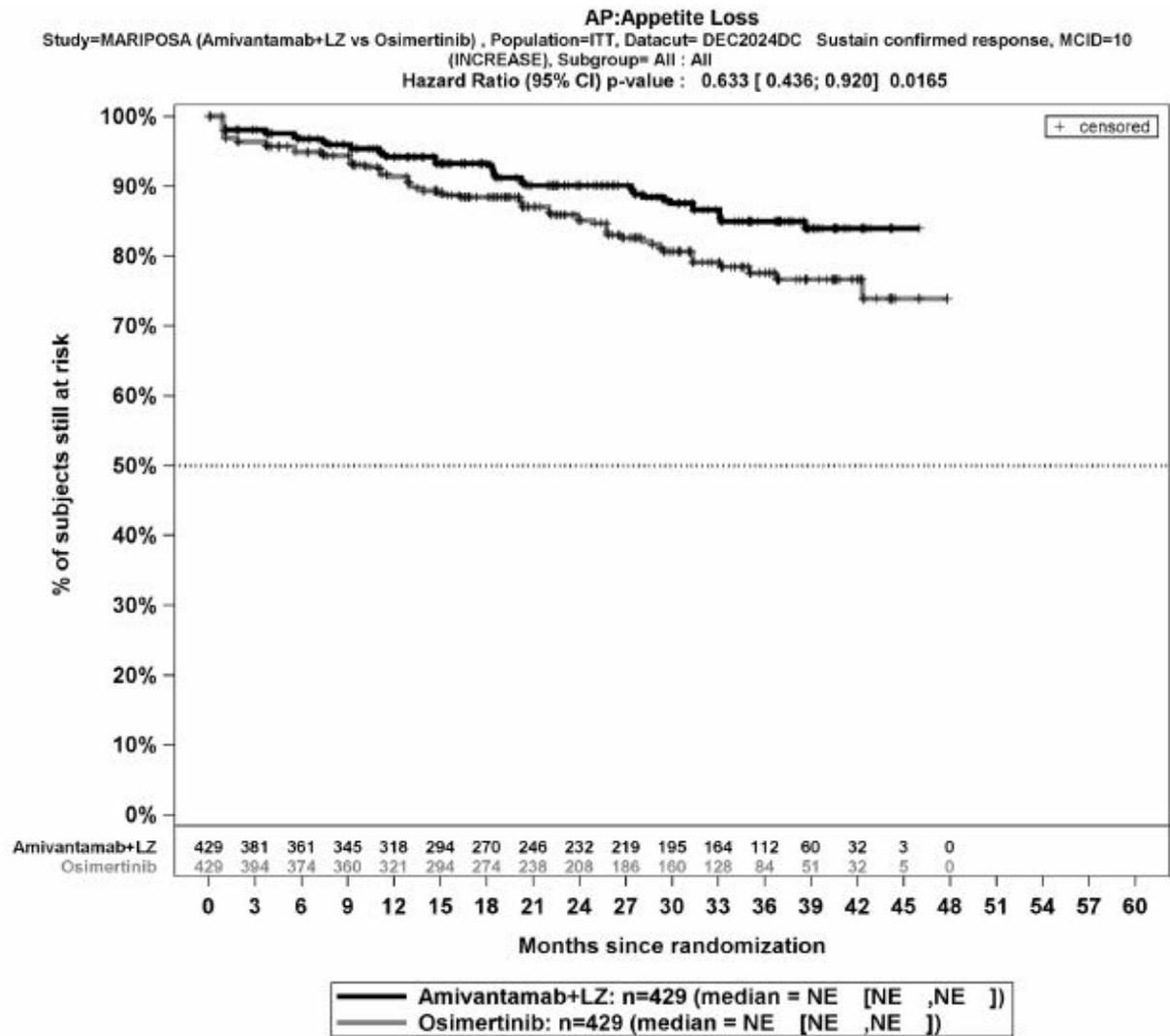


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

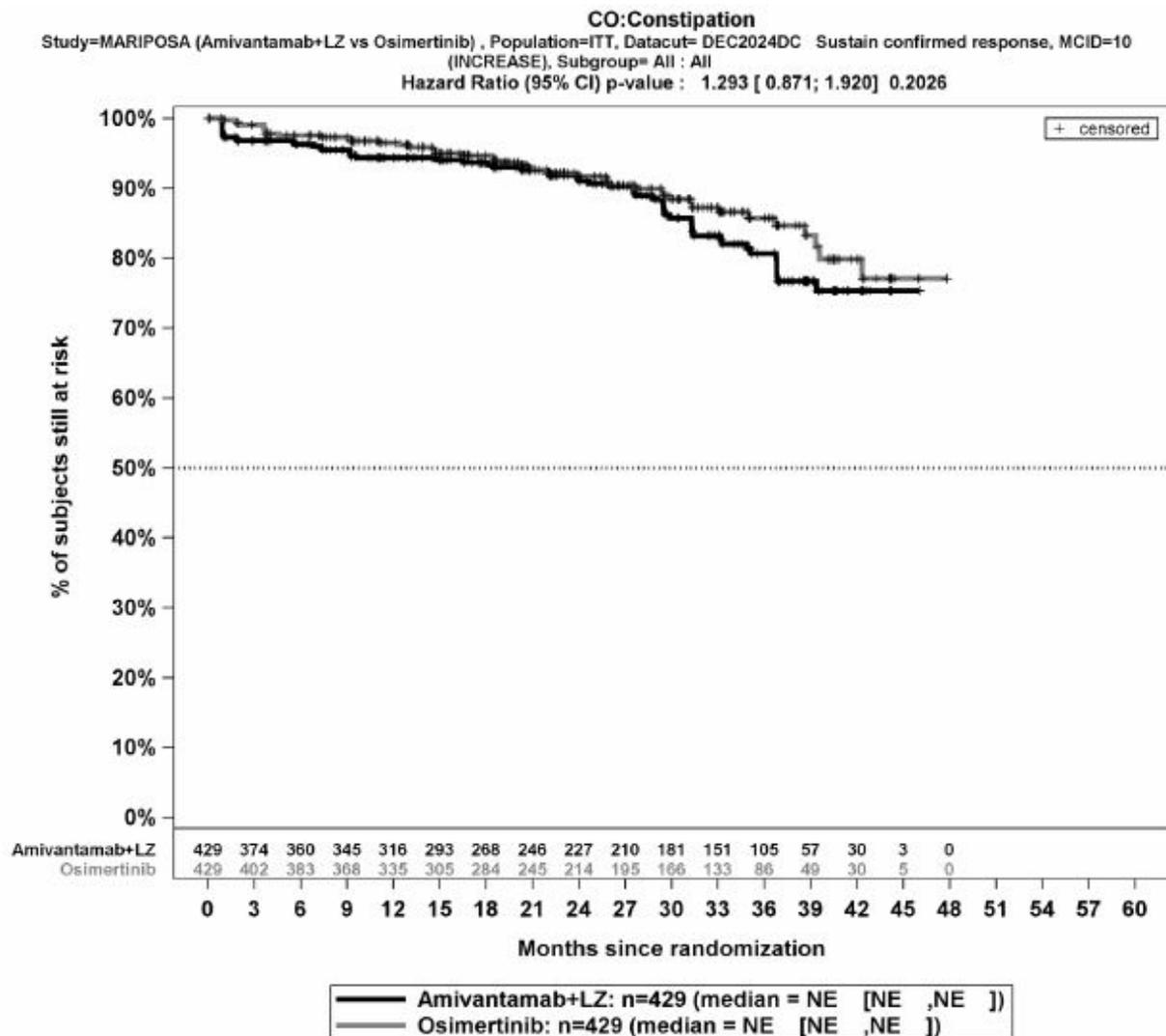


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

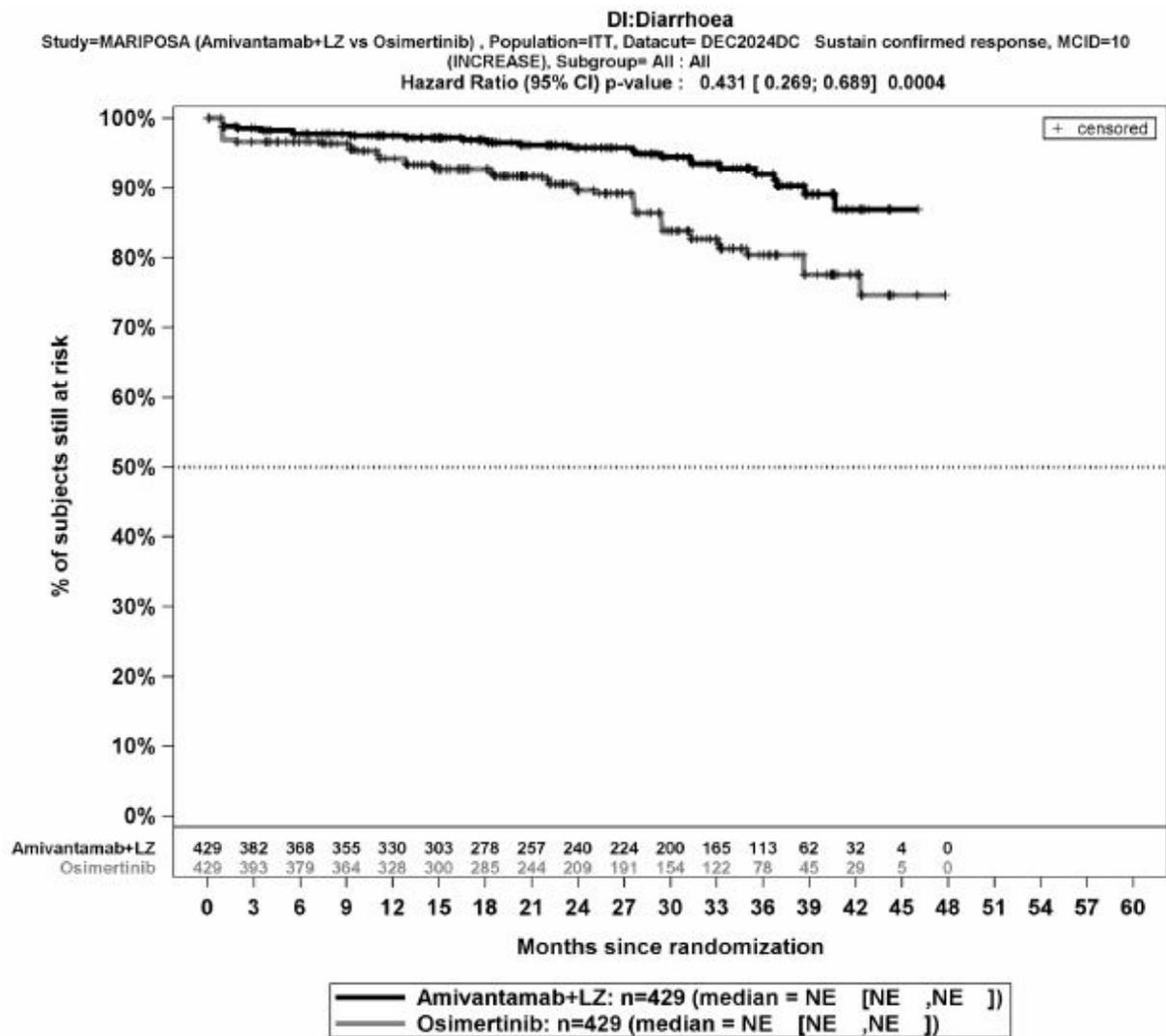


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

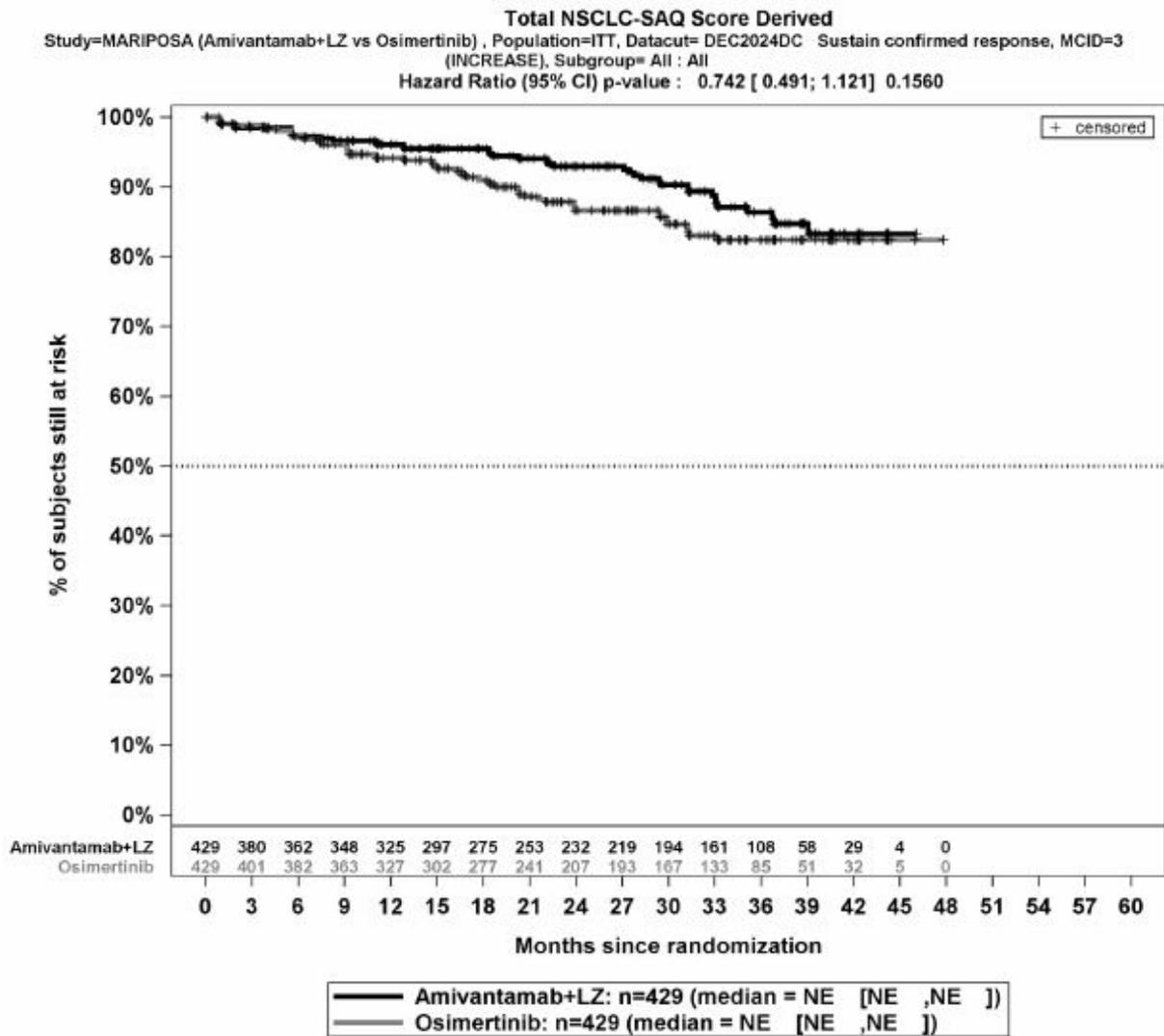


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt NSCLC-SAQ, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

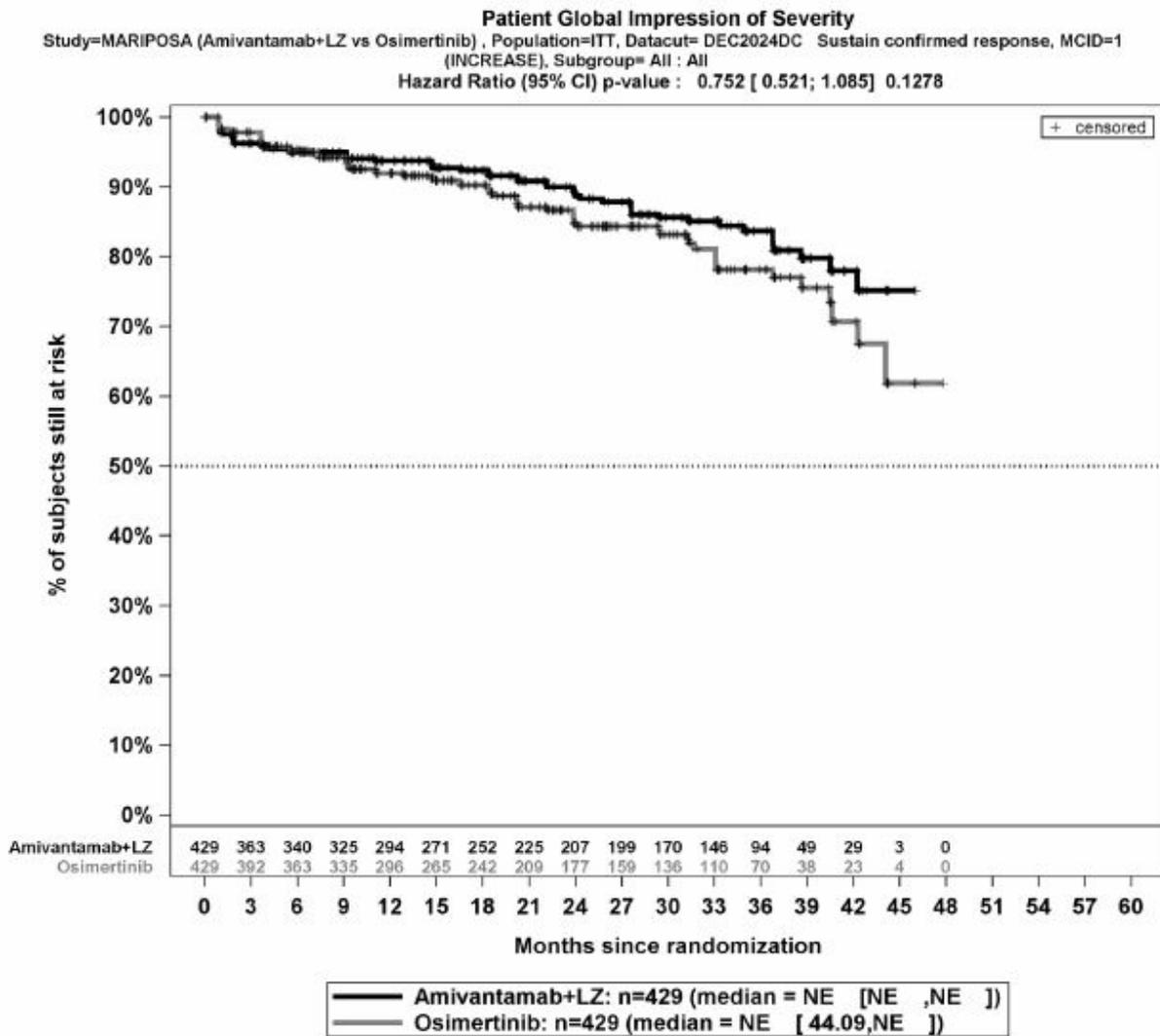


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PGIS, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

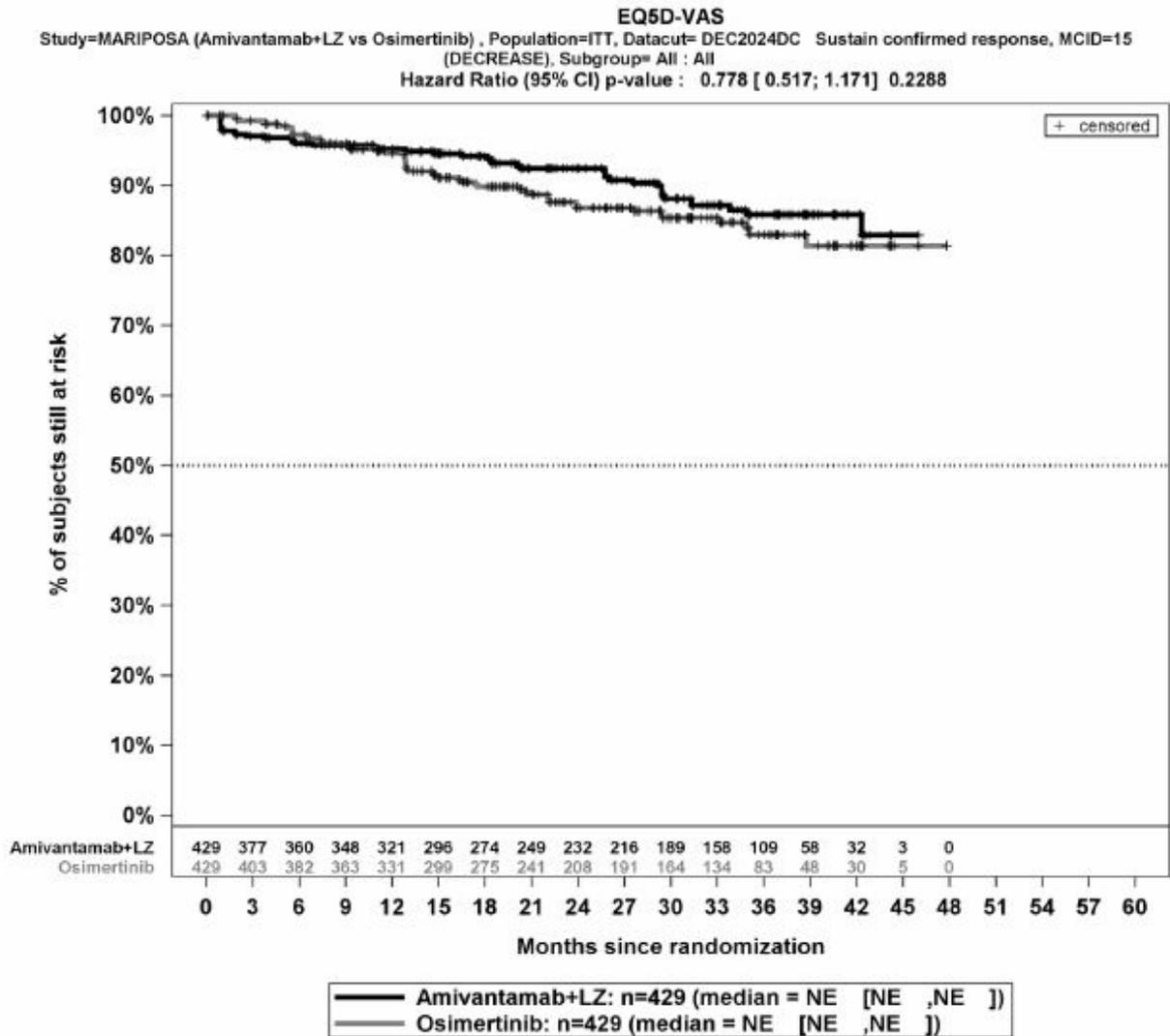


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EQ-5D VAS, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

A.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)

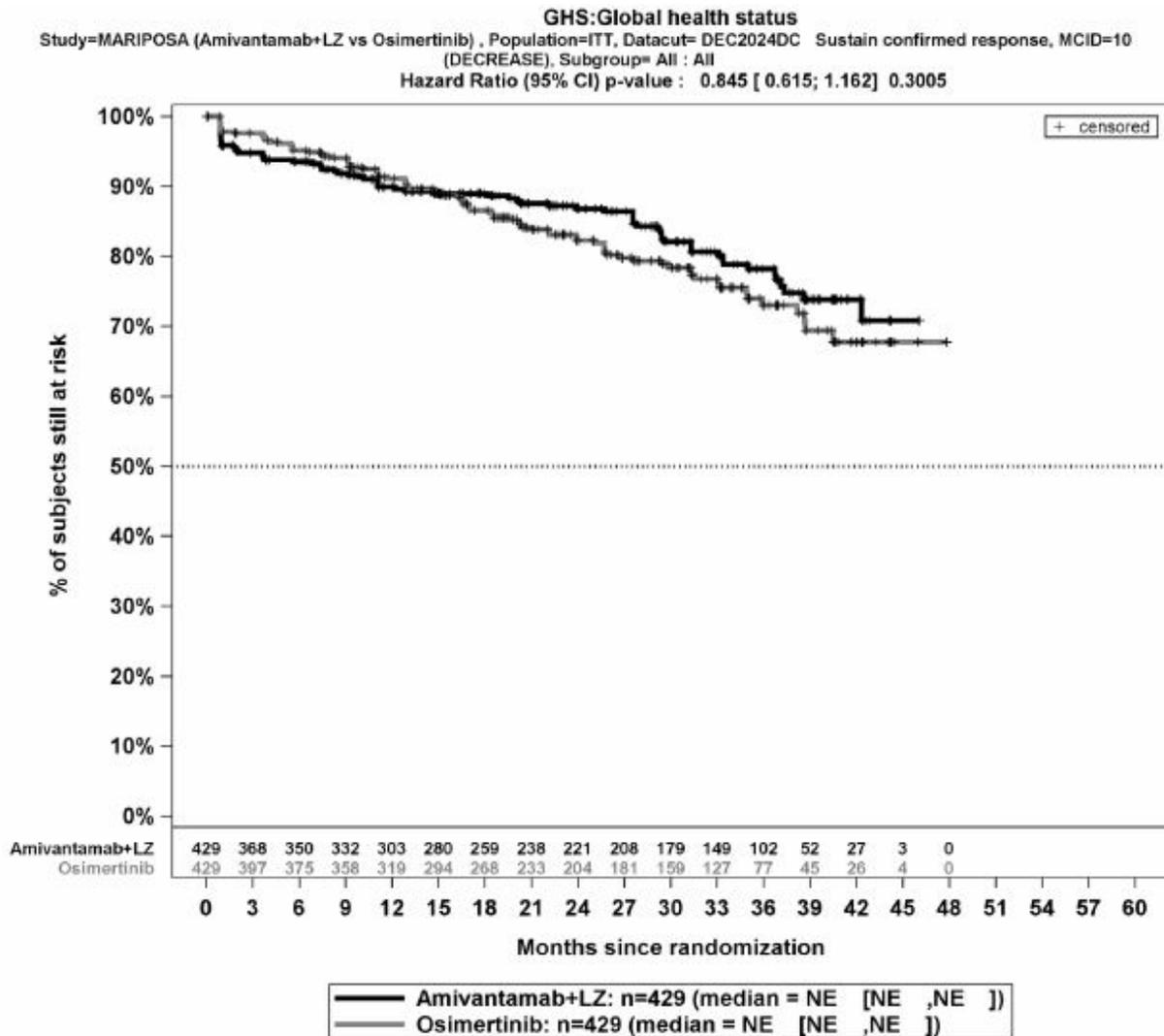


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 Funktionskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

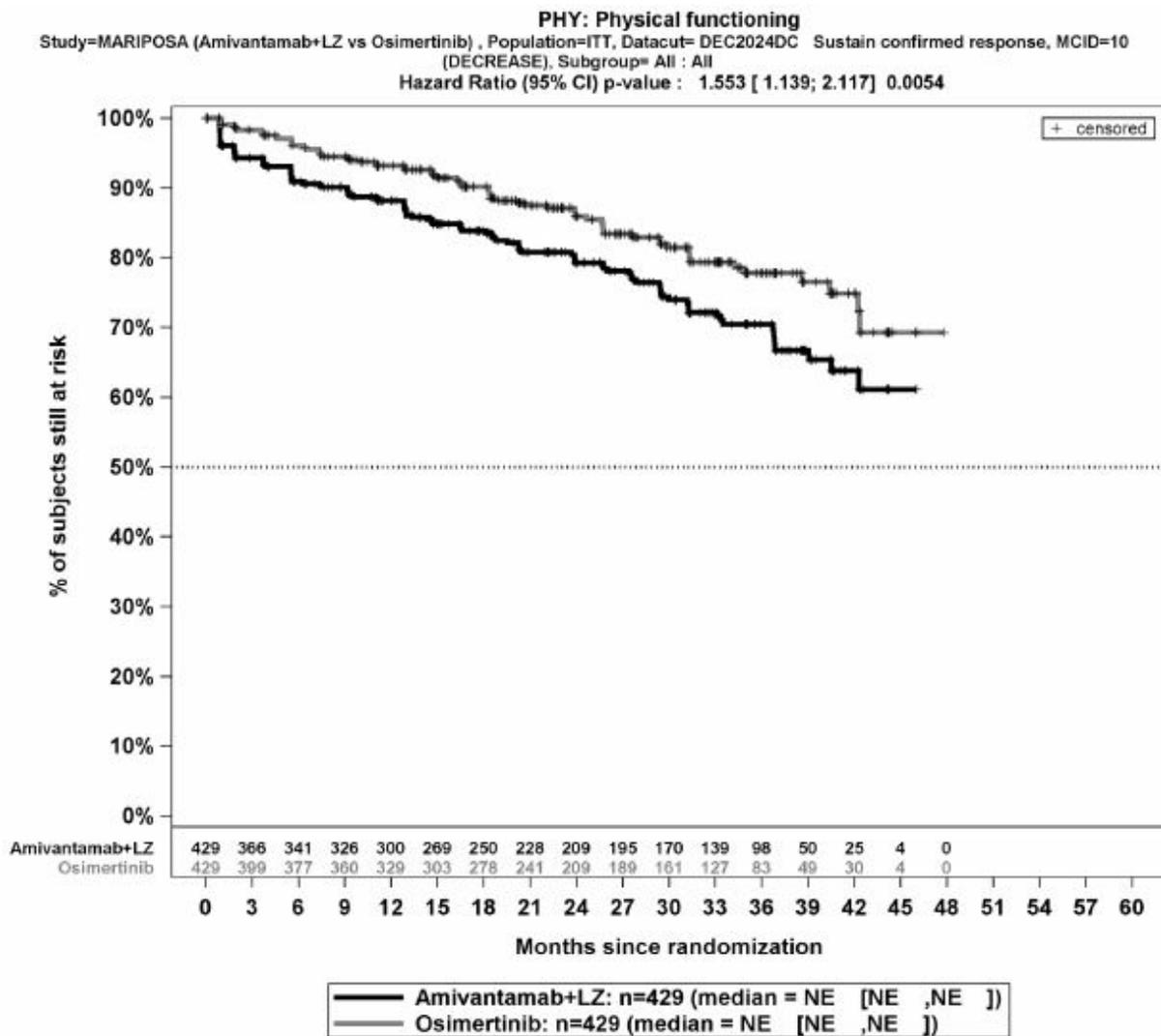


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

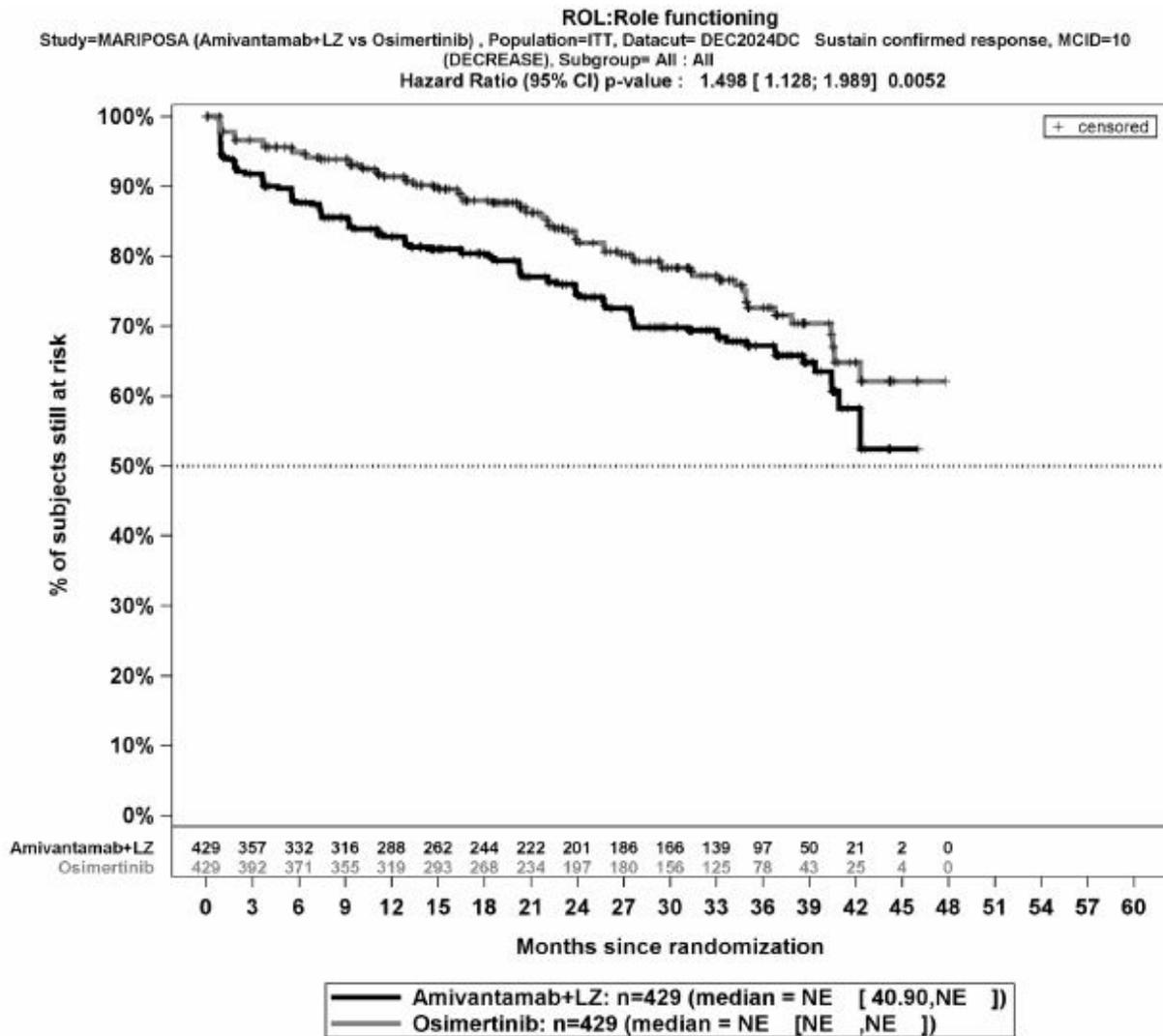


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 Funktionskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

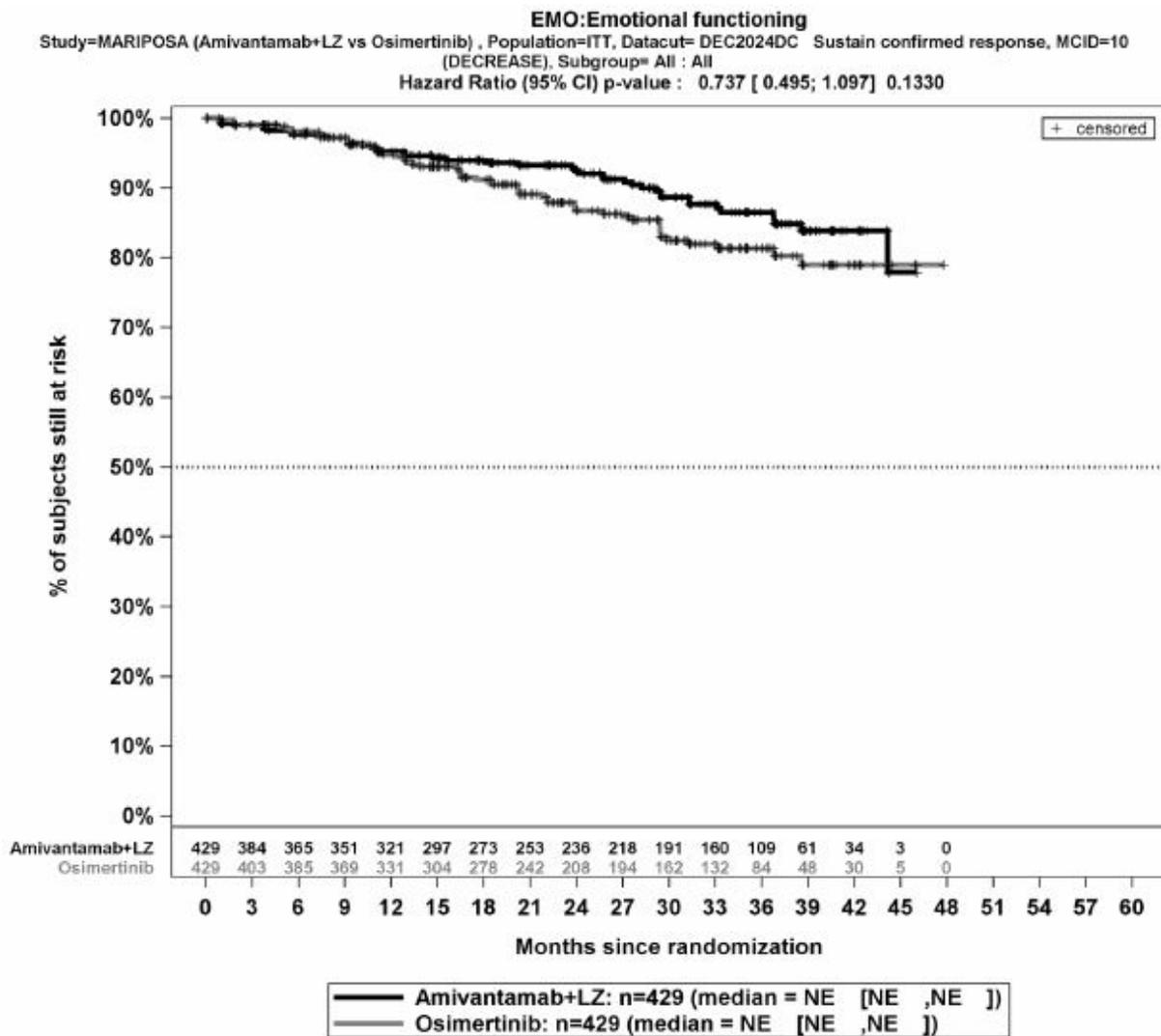


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

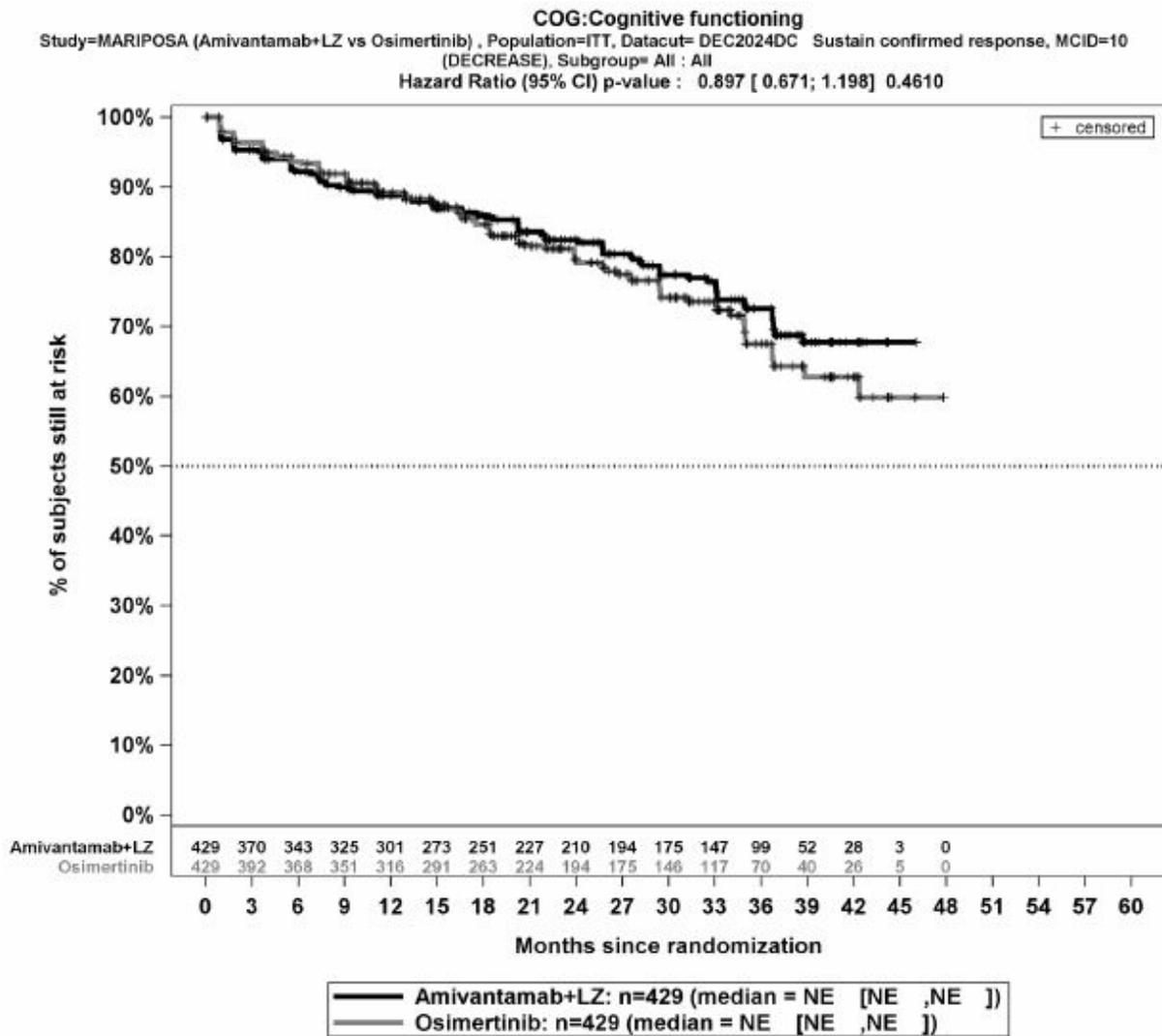


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

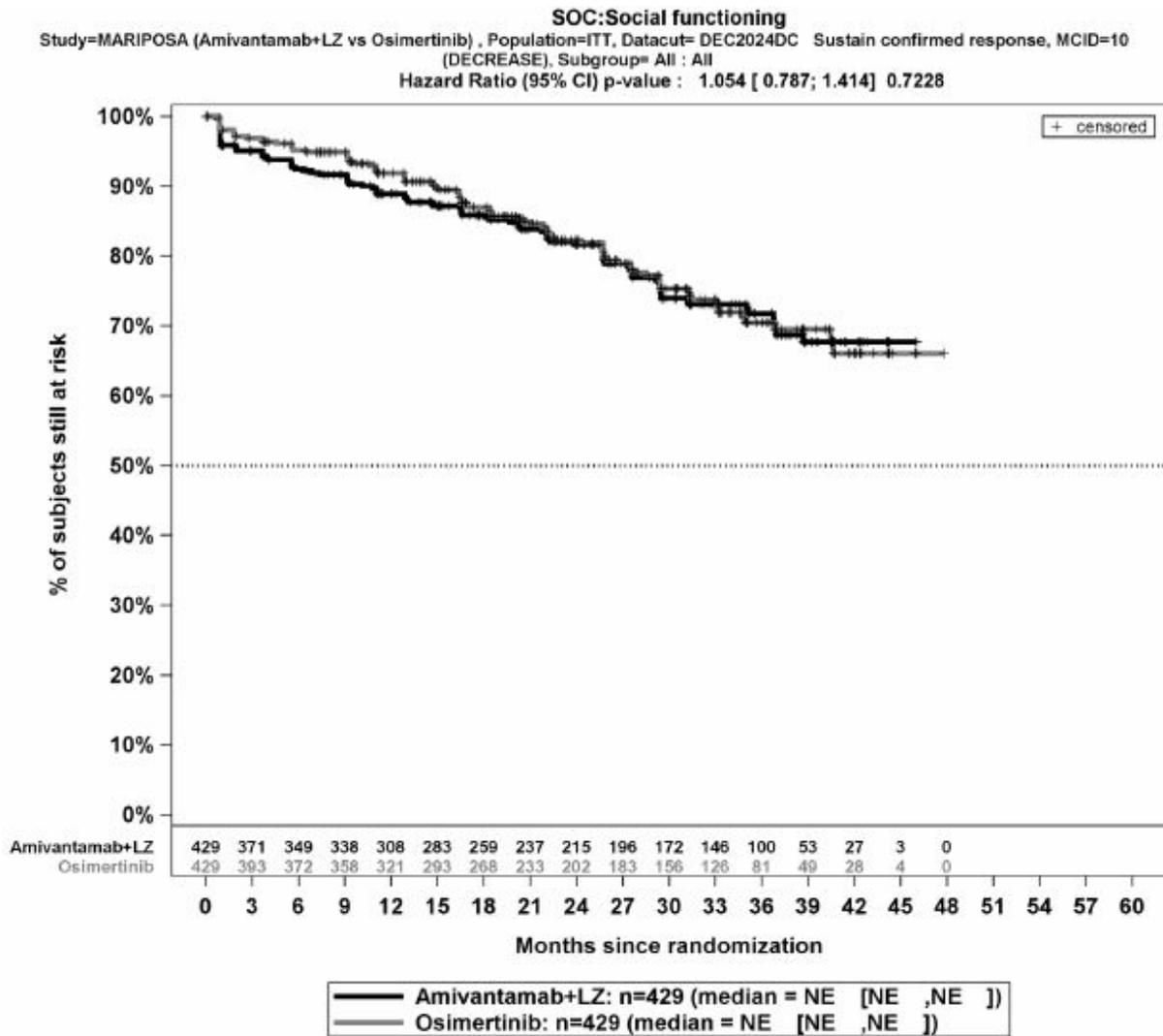


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Studie MARIPOSA, Datenschnitt vom 04.12.2024

Anhang B Ergänzende Darstellung von präspezifizierten Analysen zu patientenberichteten Endpunkten (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MARIPOSA (Datenschnitt vom 04.12.2024)					
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – erstmalige Verschlechterung ^a)					
Fatigue	429	2,14 [1,91; 3,75] 296 (69,0)	429	7,69 [5,59; 11,17] 289 (67,4)	1,28 [1,08; 1,51]; 0,004
Übelkeit und Erbrechen	429	18,50 [13,90; 23,95] 217 (50,6)	429	18,43 [13,01; 22,14] 231 (53,8)	0,96 [0,80; 1,15]; 0,651
Schmerzen	429	9,20 [7,39; 12,95] 264 (61,5)	429	15,05 [12,88; 17,51] 250 (58,3)	1,22 [1,03; 1,46]; 0,023
Dyspnoe	429	14,72 [9,33; 20,34] 225 (52,4)	429	23,98 [17,41; 33,15] 205 (47,8)	1,21 [1,00; 1,47]; 0,047
Schlaflosigkeit	429	16,59 [12,91; 24,38] 213 (49,7)	429	15,70 [11,11; 20,24] 236 (55,0)	0,93 [0,77; 1,11]; 0,410
Appetitverlust	429	9,27 [5,59; 12,98] 244 (56,9)	429	11,11 [7,43; 14,75] 266 (62,0)	1,02 [0,86; 1,21]; 0,835
Verstopfung	429	9,27 [6,28; 12,88] 248 (57,8)	429	22,21 [16,62; 29,47] 212 (49,4)	1,57 [1,30; 1,88]; <0,001
Diarrhö	429	17,05 [12,98; 24,02] 225 (52,4)	429	1,97 [1,91; 3,71] 315 (73,4)	0,50 [0,42; 0,60]; <0,001
Symptomatik (NSCLC-SAQ – erstmalige Verschlechterung ^b)					
Gesamtscore	429	30,46 [23,95; 38,67] 186 (43,4)	429	25,86 [20,27; 40,58] 194 (45,2)	0,99 [0,81; 1,21]; 0,933
Husten	429	35,06 [27,66; n. b.] 165 (38,5)	429	18,46 [14,75; 23,95] 224 (52,2)	–
Schmerz	429	14,72 [11,07; 16,69] 233 (54,3)	429	16,56 [12,91; 20,37] 238 (55,5)	–
Dyspnoe	429	6,05 [5,59; 11,11] 264 (61,5)	429	16,62 [12,88; 20,30] 236 (55,0)	–
Fatigue	429	11,07 [5,59; 14,72] 241 (56,2)	429	16,66 [12,95; 21,98] 236 (55,0)	–
Appetitverlust	429	5,62 [3,75; 9,86] 265 (61,8)	429	7,43 [5,59; 11,11] 284 (66,2)	–

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptomatik (PGIS – erstmalige Verschlechterung ^c)	429	20,27 [11,20; n. b.] 193 (45,0)	429	26,51 [22,11; n. b.] 179 (41,7)	1,16 [0,94; 1,42]; 0,160
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – erstmalige Verschlechterung ^d)	429	31,24 [22,11; 37,75] 183 (42,7)	429	25,00 [20,07; 30,46] 213 (49,7)	0,91 [0,75; 1,11]; 0,352
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – erstmalige Verschlechterung ^e)					
Globaler Gesundheitsstatus	429	11,11 [7,43; 16,59] 243 (56,6)	429	18,43 [14,75; 22,18] 241 (56,2)	1,18 [0,99; 1,41]; 0,073
Körperliche Funktion	429	7,39 [3,78; 9,27] 278 (64,8)	429	17,41 [14,75; 22,87] 239 (55,7)	1,53 [1,28; 1,82]; <0,001
Rollenfunktion	429	3,75 [2,04; 5,59] 291 (67,8)	429	12,85 [10,09; 16,59] 259 (60,4)	1,49 [1,26; 1,76]; <0,001
Emotionale Funktion	429	22,31 [18,50; 31,24] 200 (46,6)	429	23,92 [18,46; 29,50] 209 (48,7)	1,00 [0,83; 1,22]; 0,979
Kognitive Funktion	429	7,72 [5,62; 12,03] 267 (62,2)	429	7,49 [5,65; 11,04] 294 (68,5)	0,89 [0,76; 1,06]; 0,184
Soziale Funktion	429	5,55 [3,75; 7,36] 285 (66,4)	429	12,91 [9,27; 14,78] 263 (61,3)	1,35 [1,14; 1,59]; 0,001
<p>a. Eine Zunahme des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>b. Eine Zunahme um ≥ 3 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich für den Gesamtscore: 0 bis 20, für die Subskalen: 0 bis 4).</p> <p>c. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich für den Gesamtscore: 1 bis 6).</p> <p>d. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn, wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich für den Gesamtscore: 0 bis 100).</p> <p>e. Eine Abnahme des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p>					
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; Exon-19-Del: Exon-19-Deletion; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SOC: Systemorganklasse; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 14: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 421	Osimertinib N = 428
SOC^b		
PT^b		
MARIPOSA		
Gesamtrate UEs	421 (100,0)	426 (99,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	388 (92,2)	279 (65,2)
Ausschlag	271 (64,4)	136 (31,8)
Dermatitis akneiform	127 (30,2)	55 (12,9)
Pruritus	107 (25,4)	75 (17,5)
Trockene Haut	72 (17,1)	67 (15,7)
Hautfissuren	41 (9,7)	24 (5,6)
Hautulkus	31 (7,4)	2 (0,5)
Ausschlag makulo-papulös	27 (6,4)	9 (2,1)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	26 (6,2)	16 (3,7)
Hautläsion	21 (5,0)	5 (1,2)
Erythem	20 (4,8)	4 (0,9)
Akne	19 (4,5)	7 (1,6)
Alopezie	18 (4,3)	20 (4,7)
Nagelerkrankung	18 (4,3)	13 (3,0)
Dermatitis	14 (3,3)	10 (2,3)
Hypertrichose	13 (3,1)	0 (0)
Ausschlag mit Juckreiz	12 (2,9)	4 (0,9)
Hirsutismus	11 (2,6)	0 (0)
Onycholyse	10 (2,4)	9 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	368 (87,4)	296 (69,2)
Paronychie	291 (69,1)	127 (29,7)
COVID-19	125 (29,7)	112 (26,2)
Infektion der oberen Atemwege	52 (12,4)	51 (11,9)
Pneumonie	50 (11,9)	46 (10,7)
Konjunktivitis	48 (11,4)	10 (2,3)
Harnwegsinfektion	37 (8,8)	23 (5,4)
Follikulitis	29 (6,9)	7 (1,6)
Zellulitis	28 (6,7)	6 (1,4)
Nasopharyngitis	21 (5,0)	19 (4,4)
Herpes zoster	20 (4,8)	11 (2,6)
Ausschlag pustulös	16 (3,8)	5 (1,2)
Hautinfektion	13 (3,1)	3 (0,7)
Grippe	13 (3,1)	6 (1,4)

Tabelle 14: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 421	Osimertinib N = 428
Zystitis	11 (2,6)	12 (2,8)
Sinusitis	7 (1,7)	13 (3,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	336 (79,8)	314 (73,4)
Diarrhö	133 (31,6)	200 (46,7)
Obstipation	130 (30,9)	70 (16,4)
Stomatitis	126 (29,9)	92 (21,5)
Übelkeit	99 (23,5)	65 (15,2)
Erbrechen	59 (14,0)	28 (6,5)
Hämorrhoiden	44 (10,5)	10 (2,3)
Schmerzen Oberbauch	36 (8,6)	21 (4,9)
Dyspepsie	33 (7,8)	22 (5,1)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	21 (5,0)	20 (4,7)
Mundulzeration	21 (5,0)	15 (3,5)
Abdominalschmerz	21 (5,0)	21 (4,9)
Zahnfleischbluten	20 (4,8)	2 (0,5)
Analfissur	19 (4,5)	0 (0)
Gastritis	15 (3,6)	11 (2,6)
Mundtrockenheit	12 (2,9)	10 (2,3)
Zahnschmerzen	8 (1,9)	10 (2,3)
Bauch aufgetrieben	5 (1,2)	11 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	322 (76,5)	213 (49,8)
Ödem peripher	162 (38,5)	29 (6,8)
Asthenie	84 (20,0)	54 (12,6)
Ermüdung	76 (18,1)	49 (11,4)
Fieber	57 (13,5)	48 (11,2)
Schleimhautentzündung	48 (11,4)	14 (3,3)
Periphere Schwellung	29 (6,9)	6 (1,4)
Unwohlsein	23 (5,5)	16 (3,7)
Ödem	23 (5,5)	2 (0,5)
Brustkorbschmerz	22 (5,2)	21 (4,9)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	18 (4,3)	27 (6,3)
Brustkorbbeschwerden	12 (2,9)	5 (1,2)
Gesichtsödem	11 (2,6)	4 (0,9)
Schmerz	6 (1,4)	12 (2,8)

Tabelle 14: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 421	Osimertinib N = 428
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	315 (74,8)	200 (46,7)
Hypoalbuminämie	216 (51,3)	29 (6,8)
Appetit vermindert	114 (27,1)	84 (19,6)
Hypokalzämie	96 (22,8)	37 (8,6)
Hypokaliämie	63 (15,0)	38 (8,9)
Hyponatriämie	40 (9,5)	46 (10,7)
Hyperglykämie	30 (7,1)	21 (4,9)
Hypomagnesiämie	25 (5,9)	8 (1,9)
Hypoproteinämie	22 (5,2)	5 (1,2)
Hyperkaliämie	18 (4,3)	10 (2,3)
Hyperamylasämie	12 (2,9)	4 (0,9)
Hypoglykämie	10 (2,4)	4 (0,9)
Hypertriglyzeridämie	9 (2,1)	14 (3,3)
Hyperurikämie	8 (1,9)	19 (4,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	307 (72,9)	59 (13,8)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	275 (65,3)	0 (0)
Sturz	20 (4,8)	7 (1,6)
Untersuchungen	275 (65,3)	213 (49,8)
Alaninaminotransferase erhöht	170 (40,4)	66 (15,4)
Aspartataminotransferase erhöht	139 (33,0)	68 (15,9)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	68 (16,2)	36 (8,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	53 (12,6)	25 (5,8)
Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	49 (11,6)	25 (5,8)
Gewicht erniedrigt	41 (9,7)	53 (12,4)
Kreatinin im Blut erhöht	40 (9,5)	60 (14,0)
Auswurfraction verkleinert	20 (4,8)	22 (5,1)
SARS-CoV-2 test positive	17 (4,0)	12 (2,8)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	17 (4,0)	24 (5,6)
Gewicht erhöht	16 (3,8)	16 (3,7)
Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	16 (3,8)	6 (1,4)
Elektrokardiogramm QT verlängert	14 (3,3)	8 (1,9)
Fibrin D Dimer erhöht	13 (3,1)	6 (1,4)
Lipase erhöht	12 (2,9)	3 (0,7)
Blutharnstoff erhöht	9 (2,1)	11 (2,6)

Tabelle 14: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 421	Osimertinib N = 428
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	259 (61,5)	239 (55,8)
Lungenembolie	81 (19,2)	26 (6,1)
Husten	80 (19,0)	105 (24,5)
Dyspnoe	68 (16,2)	77 (18,0)
Epistaxis	41 (9,7)	17 (4,0)
Husten mit Auswurf	27 (6,4)	25 (5,8)
Pleuraerguss	26 (6,2)	31 (7,2)
Rhinorrhoe	16 (3,8)	15 (3,5)
Schmerzen im Oropharynx	16 (3,8)	15 (3,5)
Hämoptoe	15 (3,6)	15 (3,5)
Dysphonie	14 (3,3)	7 (1,6)
Allergische Rhinitis	5 (1,2)	10 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	251 (59,6)	202 (47,2)
Muskelkrämpfe	84 (20,0)	36 (8,4)
Schmerz in einer Extremität	72 (17,1)	30 (7,0)
Rückenschmerzen	65 (15,4)	59 (13,8)
Myalgie	60 (14,3)	24 (5,6)
Arthralgie	50 (11,9)	68 (15,9)
Muskuläre Schwäche	18 (4,3)	8 (1,9)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	15 (3,6)	14 (3,3)
Nackenschmerzen	12 (2,9)	19 (4,4)
Knochenschmerzen	10 (2,4)	15 (3,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (2,4)	11 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	246 (58,4)	169 (39,5)
Kopfschmerz	67 (15,9)	67 (15,7)
Schwindelgefühl	62 (14,7)	38 (8,9)
Parästhesie	61 (14,5)	27 (6,3)
Periphere Neuropathie	45 (10,7)	5 (1,2)
Hypästhesie	28 (6,7)	10 (2,3)
Periphere sensorische Neuropathie	27 (6,4)	11 (2,6)
Geschmacksstörung	13 (3,1)	19 (4,4)
Polyneuropathie	10 (2,4)	0 (0)

Tabelle 14: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 421	Osimertinib N = 428
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	178 (42,3)	201 (47,0)
Anämie	114 (27,1)	112 (26,2)
Thrombozytopenie	74 (17,6)	92 (21,5)
Leukopenie	30 (7,1)	69 (16,1)
Lymphopenie	26 (6,2)	37 (8,6)
Neutropenie	24 (5,7)	64 (15,0)
Leukozytose	11 (2,6)	9 (2,1)
Gefäßerkrankungen	171 (40,6)	67 (15,7)
Tiefe Venenthrombose	66 (15,7)	13 (3,0)
Hypertonie	33 (7,8)	20 (4,7)
Hypotonie	33 (7,8)	6 (1,4)
Venenthrombose einer Extremität	18 (4,3)	2 (0,5)
Venenthrombose	10 (2,4)	1 (0,2)
Augenerkrankungen	144 (34,2)	76 (17,8)
Trockenes Auge	42 (10,0)	21 (4,9)
Katarakt	20 (4,8)	16 (3,7)
Blepharitis	18 (4,3)	6 (1,4)
Sehen verschwommen	16 (3,8)	8 (1,9)
Keratitis	14 (3,3)	2 (0,5)
Tränensekretion verstärkt	10 (2,4)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	82 (19,5)	95 (22,2)
Schlaflosigkeit	49 (11,6)	54 (12,6)
Angst	16 (3,8)	17 (4,0)
Depression	15 (3,6)	8 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	77 (18,3)	56 (13,1)
Hämaturie	21 (5,0)	9 (2,1)
Dysurie	15 (3,6)	6 (1,4)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	7 (1,7)	11 (2,6)
Herzerkrankungen	66 (15,7)	58 (13,6)
Perikarderguss	9 (2,1)	10 (2,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	65 (15,4)	29 (6,8)
Hyperbilirubinämie	32 (7,6)	16 (3,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	44 (10,5)	34 (7,9)
Krebsschmerzen	4 (1,0)	13 (3,0)

Tabelle 14: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 421	Osimertinib N = 428
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	43 (10,2)	20 (4,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	40 (9,5)	29 (6,8)
Tinnitus	13 (3,1)	8 (1,9)
Vertigo	11 (2,6)	9 (2,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Stellungnahmedokument [3,5] übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 15: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 421	Osimertinib N = 428
MARIPOSA		
Gesamtrate SUEs	233 (55,3)	177 (41,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	68 (16,2)	44 (10,3)
Pneumonie	26 (6,2)	24 (5,6)
COVID-19	10 (2,4)	9 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	68 (16,2)	56 (13,1)
Lungenembolie	27 (6,4)	11 (2,6)
Pleuraerguss	11 (2,6)	17 (4,0)
Dyspnoe	4 (1,0)	12 (2,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (7,6)	16 (3,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (6,4)	12 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (5,7)	10 (2,3)
Gefäßerkrankungen	24 (5,7)	9 (2,1)
Tiefe Venenthrombose	12 (2,9)	2 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (4,5)	14 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (4,0)	24 (5,6)
Herzerkrankungen	16 (3,8)	12 (2,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (3,6)	0 (0)
Untersuchungen	13 (3,1)	9 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (1,7)	11 (2,6)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Stellungnahmedokument [3,5] übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 16: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 421	Osimertinib N = 428
MARIPOSA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	337 (80,0)	224 (52,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	132 (31,4)	7 (1,6)
Ausschlag	73 (17,3)	3 (0,7)
Dermatitis akneiform	37 (8,8)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	120 (28,5)	44 (10,3)
Paronychie	49 (11,6)	2 (0,5)
Pneumonie	22 (5,2)	22 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	71 (16,9)	52 (12,1)
Lungenembolie	36 (8,6)	12 (2,8)
Dyspnoe	8 (1,9)	19 (4,4)
Pleuraerguss	8 (1,9)	15 (3,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	66 (15,7)	33 (7,7)
Hypoalbuminämie	26 (6,2)	0 (0)
Hypokaliämie	16 (3,8)	3 (0,7)
Hypokalzämie	11 (2,6)	0 (0)
Hyponatriämie	10 (2,4)	13 (3,0)
Untersuchungen	65 (15,4)	42 (9,8)
Alaninaminotransferase erhöht	28 (6,7)	8 (1,9)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	16 (3,8)	7 (1,6)
Aspartataminotransferase erhöht	15 (3,6)	6 (1,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	48 (11,4)	13 (3,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	27 (6,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41 (9,7)	19 (4,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	40 (9,5)	22 (5,1)
Asthenie	13 (3,1)	7 (1,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (8,1)	32 (7,5)
Anämie	20 (4,8)	10 (2,3)
Lymphopenie	7 (1,7)	12 (2,8)
Gefäßerkrankungen	34 (8,1)	20 (4,7)
Hypertonie	15 (3,6)	9 (2,1)
Tiefe Venenthrombose	12 (2,9)	2 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (7,1)	27 (6,3)

Tabelle 16: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 421	Osimertinib N = 428
Herzerkrankungen	21 (5,0)	13 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (4,5)	17 (4,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (2,9)	11 (2,6)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Stellungnahmedokument [3,5] übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 17: Häufige Abbrüche (mindestens einer Komponente) wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Amivantamab + Lazertinib N = 421	Osimertinib N = 428
MARIPOSA		
Gesamtrate Abbrüche (mindestens einer Komponente) wegen UEs	178 (42,3)	70 (16,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (9,5)	11 (2,6)
Paronychie	19 (4,5)	0 (0)
Pneumonie	9 (2,1)	3 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39 (9,3)	0 (0)
Ausschlag	19 (4,5)	0 (0)
Dermatitis akneiform	8 (1,9)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (8,1)	21 (4,9)
Pneumonitis	8 (1,9)	7 (1,6)
Lungenembolie	8 (1,9)	2 (0,5)
Interstitielle Lungenerkrankung	5 (1,2)	4 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (6,4)	8 (1,9)
Asthenie	7 (1,7)	2 (0,5)
Ödem peripher	6 (1,4)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26 (6,2)	1 (0,2)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	23 (5,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (3,3)	10 (2,3)
Untersuchungen	9 (2,1)	5 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (2,1)	3 (0,7)
Hypoalbuminämie	5 (1,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	8 (1,9)	5 (1,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (1,7)	2 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1,4)	3 (0,7)
Gefäßerkrankungen	6 (1,4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1,2)	3 (0,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Stellungnahmedokument [3,5] übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		