



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Mai 2025

### **Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

#### **Amivantamab**

**(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutation,  
Erstlinie, Kombination mit Carboplatin / Pemetrexed)**

**veröffentlicht am 2. Mai 2025**

**Vorgangsnummer 2025-02-01-D-1161**

**IQWiG Berichte Nr. 1988**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Amivantamab (Rybrevant®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben, Ansprechrate
      4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinischer Nutzen
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Dies ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz von Amivantamab (Rybrevant®) in der gezielten Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis aktivierender *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutationen. Amivantamab ist zugelassen zur Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC. Das IQWiG wurde vom G-BA mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutisches Unternehmen		IQWiG	
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	- Cisplatin mit Drittgenerations-zytostatikum oder - Carboplatin mit Drittgenerations-zytostatikum oder - Carboplatin mit nab-Paclitaxel	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Pat. mit *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutationen sind eine distinkte, in sich heterogene Entität. Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren ist unklar. Eine ZVT mit Carboplatin / Pemetrexed ist gerechtfertigt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist PAPHILLON, eine offene, internationale, multizentrische Phase-III- Studie.
- Die Hinzunahme von Amivantamab zur Chemotherapie führte zu einer statistisch signifikanten Steigerung der Ansprechrate und zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht statistisch signifikant verlängert. Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit wird durch eine hohe Rate von Pat. beeinflusst, die Amivantamab als Folgetherapie bei Progress erhielten.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Amivantamab signifikant gesteigert. Im Vordergrund standen Exanthem, Neutropenie und Paronychie. Die Rate von kompletten Therapieabbrüchen war in beiden Armen gleich.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Amivantamab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Amivantamab verbessert die Prognose von Pat. mit *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutationen. Unklar ist die Wirksamkeit bei spezifischen Mutationen.

## 2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Patient\*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapie.

### 3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter bei NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung sind Allgemeinzustand, Histologie, Molekulardiagnostik und PD-L1-Status [1, 2]. Spezifische Empfehlungen zur Therapie von Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC und Nachweis von *EGFR*-Aberrationen haben sich auf die *del19* und *L858R* beschränkt.

Pat. mit *EGFR Exon 20* Mutationen (UC III) bilden eine eigene Gruppe. Bisher wurden über 60 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen [3, 4]. Bei fortgeschrittener Erkrankung wird eine Chemoimmuntherapie oder eine Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei Kontraindikationen kann auch die Therapie mit einem EGFR-TKI durchgeführt werden [5].

Amivantamab ist ein bispezifischer, monoklonaler Antikörper. Er bindet an EGFR und MET auf der Zelloberfläche, unabhängig von genetischen Aberrationen in diesen beiden Genen. Die extrazelluläre Bindung inhibiert die Bindung der natürlichen Liganden und verhindert die Liganden-induzierte Signalübertragung. Dadurch wird das Zellwachstum gehemmt, gleichzeitig kann die Antikörperbindung eine zellvermittelte Immunreaktion induzieren. Daten klinischer Studien zum Amivantamab in der Erstlinientherapie von Pat. mit aktivierenden *EGFR Exon 20* Insertionsmutationen sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

**Tabelle 2: Amivantamab in der Therapie des NSCLC mit aktivierenden *EGFR Exon 20* Insertionsmutationen**

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR) <sup>4</sup>	ÜL <sup>5</sup>
Zhou 2023, [6], Dossier	<i>EGFR Exon 20</i> -Insertionsmutation, Erstlinie	Carboplatin + Pemetrexed	Carboplatin + Pemetrexed + Amivantamab	308	46,5 vs 72,5 <sup>6</sup>	6,7 vs 11,4 0,40 <sup>7</sup> p < 0,0001	n.e. vs n.e. <sup>8</sup> 0,76 n. s. <sup>9</sup>

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. - nicht erreicht; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;

Auf der Basis dieser Daten wurde Amivantamab im September 2024 von der FDA, im Dezember 2024 von der EMA zugelassen.

### 4. Dossier und Bewertung von Amivantamab

#### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Standard der Erstlinientherapie bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC ist eine platinhaltige Chemotherapie. Der Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei dieser Patientengruppe ist unklar [1, 2, 5]. Es ist davon auszugehen, dass Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Versorgung eingesetzt werden. Bei Kontraindikationen gegen platinhaltige Chemotherapie können gezielte Tyrosinkinase-Inhibitoren in Abhängigkeit von der spezifischen genetischen Aberration verwendet werden.

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ist mit dem Standard und den Empfehlungen der Fachgesellschaften zu vereinbaren.

#### 4.2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von PAPILLON, einer internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie bei Pat. mit aktivierenden *EGFR Exon20* Insertion, nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.

Der Altersmedian in der Studie lag bei 60 Jahren. 42% der Pat. waren männlich, 58% waren weiblich. 58% waren Nichtraucher, 98,7% hatten ein Adenokarzinom und 60,4% kamen aus dem asiatischen Raum. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Erster Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers und die Primärpublikation war der 3. Mai 2023. Im Dossier wurden bei den Auswertungen zur Gesamtüberlebenszeit auch die Ergebnisse eines Datenschnitts vom 31. Oktober 2023 vorgelegt.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit war zum Datenschnitt nicht erreicht. In beiden Datenschnitten zeigte sich ein längerer Median der Gesamtüberlebenszeit zugunsten des Amivantamab-Arms. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts hatten 71 von 107 Pat. im Progress Amivantamab als Folgetherapie erhalten. Zur Korrektur dieses Switching (Crossover) wurden im Dossier verschiedene mathematische Modelle eingesetzt. Sie ergaben folgende HR-Berechnungen:

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| - IPCW (Inverse Probability of Censoring Weighting)      | 0,52 (KI 0,28 – 0,94) |
| - RPFSTM (Rank Preserving Structural Failure Time Model) | 0,60 (KI 0,32 – 1,12) |
| - TSE (Two Stage Estimation)                             | 0,55 (KI 0,31 – 0,92) |

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in PAPILLON durch Amivantamab hochsignifikant und im Median um 4,7 Monate verlängert (HR 0,40).

Ebenfalls wurde die Ansprechrate signifikant gesteigert (46,5 vs 72,5).

###### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, PROMIS-PF-8c und EQ-5D VAS erhoben. Die Analysen der Studie zeigen einen stabilen Verlauf mit Erhalt der Lebensqualität. Nebenwirkungen führen kurzfristig zur Beeinträchtigung von einzelnen Parametern der Lebensqualität.

##### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad  $\geq 3/4$  traten signifikant häufiger im Amivantamab-Arm auf (54 vs 75%). Die häufigsten, klinisch relevanten, Nebenwirkungen aller Schweregrade waren bedingt durch die EGFR-Inhibition: Hautausschlag (Rash, 54%), Nagelveränderungen (Paronychie, 56%) und Neutropenie (59%).

Bei 42% der Pat. wurden infusionsassoziierte Reaktionen dokumentiert, wobei die große Mehrzahl dieser Reaktionen nur im ersten Therapiekurs auftraten.

Komplette Therapieabbrüche wurden bei 8% der Pat. In beiden Armen dokumentiert.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschränkt sich auf formale Aspekte, hier vor allem zur Vollständigkeit der vorgelegten Daten aus dem 2. Datenschnitt. Die inhaltlich und methodisch relevante Auseinandersetzung mit dem Studiendesign und dem Umgang mit dem Einsatz von Amivantamab als Folgetherapie im Progress fehlt.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

#### 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Amivantamab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].

ESMO-MCBS v1.1 Amivantamab 3

#### 6. Kombinationstherapie

Amivantamab wird in dieser Indikation in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt, nicht mit ‚neuen‘ Arzneimitteln.

#### 7. Diskussion

Das NSCLC mit Nachweis einer *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutation ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Von der Gesamtheit der NSCLC unterscheidet es sich durch die Histologie (fast ausschließlich Adenokarzinome), Geschlecht (>50% Frauen) und die Risikofaktoren (häufiger Nichtraucher).

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Phase-III-Studie PAPHON. Hier führte die Kombination der Standardchemotherapie mit Amivantamab zur signifikanten Steigerung der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert. Die Rate schwerer Nebenwirkungen wurde gesteigert.

Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wirksamkeit und Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Pat. mit EGFR-Mutationen sind umstritten [1-5]. Die Wirksamkeit von CPI ist auch möglicherweise abhängig von spezifischen Mutationen. Entsprechend

ist der Verzicht auf den Einsatz von CPI in der Erstlinientherapie vertretbar, entsprechend dem Kontrollarm von PAPILLON.

Ein weiterer Punkt ist die Therapie von Pat. mit einer Insertionsmutation *EGFR-A763\_Y764insFQEA*. Hier empfehlen wir keine platinbasierte Erstlinientherapie, sondern einen EGFR TKI der zweiten oder dritten Generation.

### Gesamtüberlebenszeit

Die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit wird durch den im Protokoll vorgesehenen Einsatz von Amivantamab nach Versagen der Chemotherapie im Kontrollarm beeinflusst. Die eingesetzten, mathematischen Modelle zur Korrektur dieses Effektes bestätigen, dass dieser Einsatz von Amivantamab die Gesamtüberlebenszeit signifikant beeinflusst.

In der Versorgung in Deutschland stellte sich diese Frage (leider) nicht, nachdem der pharmazeutische Unternehmer das Präparat für die Rezidivsituation zeitweilig vom Markt genommen hatte.

### Nebenwirkungen - Arzneimittelinteraktionen

Die Nebenwirkungen sind relevant und potenziell belastend, insbesondere die charakteristischen EGFR-TKI assoziierten Hautreaktionen. Durch die Kombination mit der Chemotherapie wird auch das Risiko von Neutropenien erhöht. Die Paronychie ist für Pat. subjektiv belastend, und ist u. a. Teil der patientenzentrierten Aufklärung. Sie ist mit einem proaktiven Nebenwirkungsmanagement praktisch handhabbar.

Die Hinzunahme von Amivantamab in der Erstlinientherapie von Pat. mit *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutationen führt zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose. Unklar ist, ob alle Mutationen in derselben Weise von der Therapie mit dem Antikörper profitieren. Die S3-Leitlinie Lungenkarzinom empfiehlt die Kombination aus Chemotherapie und Amivantamab in der ersten Therapielinie mit dem Empfehlungsgrad B („sollte“ angeboten werden).

## **7. Literatur**

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Passaro A, Leighl N, Blackhall F et al.: ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 33:466-487, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.02.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.003)
4. Pan B, Liang J, Shi H et al.: Epidemiological characteristics and therapeutic advances of EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Thorac Oncol* 33:3247-3258, 2023. DOI: [10.1111/1759-7714.15127](https://doi.org/10.1111/1759-7714.15127)
5. Liu KJ, Li HR, Tan QQ et al.: The combination of immune checkpoint inhibitor and chemotherapy may be efficacious for advanced non-small cell lung cancer with near-loop insertions of *EGFR* exon 20: A retrospective analysis. *Sci Prog* 108: 368504251325406, 2025. DOI: [10.1177/00368504251325406](https://doi.org/10.1177/00368504251325406)
6. Zhou C, Tang KJ, Cho BC et al.: Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. *N Engl J Med* 389:2039-2051, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2306441](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306441)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), PD Dr. Martin Faehling (Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Esslingen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg) und Dr. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig) erarbeitet.*