



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Mai 2025

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

**Amivantamab und Lazertinib
(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom,
EGFR-Exon-19-Deletion oder *L8585-Mutation*, Erstlinie)**

veröffentlicht am 2. Mai 2025
Vorgangsnummer 2025-02-01-D-1159
IQWiG Berichte Nr. 1990

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

Die frühe Nutzenbewertung von Amivantamab (Rybrevant®) in Kombination mit Lazertinib (Lazcluse®) zur Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren *EGFR*-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, ist ein weiteres Verfahren in dieser Indikation. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Afatinib (del 19) <u>oder</u> Osimertinib	beträchtlich	Hinweis	<65 Jahre	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
				≥65 Jahre	geringer	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den früherern Empfehlungen der Fachgesellschaften. Sie wurden aktuell durch die neue Zulassung um die Kombination von Osimertinib mit Platin-basierter Chemotherapie erweitert.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist MARIPOSA, eine internationale, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie zur Therapie von NSCLC-Pat. mit Nachweis der *EGFR*-Mutationen *del19* und *L858R* und fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.
- In MARIPOSA führte Amivantamab / Lazertinib gegenüber Osimertinib zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war in der Kombination signifikant erhöht. Die unerwünschten Ereignisse führte auch zur Verschlechterung von Parametern der Lebensqualität. Zur Reduktion des Risikos von venösen thromboembolischen Komplikationen einschl. von Lungenembolien wird eine prophylaktische Antikoagulation empfohlen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält die Kombinationstherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).
- Im IQWiG-Bericht wird eine Subgruppenbildung für Pat. < / ≥ 65 Jahre vorgeschlagen. Für diesen Vorschlag fehlt eine biologische und klinische Rationale.

Gegenüber dem bisherigen Standard der Osimertinib-Monotherapie verlängern sowohl Amivantamab / Lazertinib als auch die Kombination von Osimertinib mit Platin-basierter Chemotherapie die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Angesichts der höheren Nebenwirkungsrate mit potenzieller Verschlechterung der Lebensqualität ist eine sorgfältige, partizipative Entscheidungsfindung mit den Pat. erforderlich.

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. Lungenkarzinome mit aktivierender *EGFR*-Mutation finden sich häufiger bei Nie- oder Wenigrauchern. Die Behandlung des NSCLC erfolgt stadienabhängig [1, 2].

3. Stand des Wissens

EGFR Mutationen werden in Deutschland bei 10-15% der Pat. mit NSCLC nachgewiesen. Für die Therapie von Pat. mit aktivierenden *EGFR* Mutationen stehen Daten von Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation (Erlotinib, Gefitinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib) zur Verfügung. Entscheidend für die Wirksamkeit sind der TKI selbst und die Art der Mutation [3, 4]. TKI sind wirksamer als Platin-basierte Chemotherapie und mit weniger Nebenwirkungen belastet.

Exon 19 Deletionen und L858R-Mutationen stellen die häufigsten, aktivierenden *EGFR* Aberrationen dar und werden als ‚Common Mutations‘ bezeichnet. In den relevanten Zulassungsstudien wurden Pat. mit diesen beiden Mutationen zusammengefasst, obwohl es Unterschiede zwischen diesen beiden Populationen gibt. Pat. mit *del19* haben die längste Remissionsdauer und die längste Überlebenszeit. *L858R* Mutationen in Exon 21 sind die zweithäufigste, aktivierende *EGFR* Aberration. Die den Therapieempfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge der Wirkstoffe):

- Die Wirksamkeit von Afatinib wurde in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 untersucht. In LUX-Lung 3 führte Afatinib gegenüber Platin-basierter Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,47; p=0,001) [4]. In LUX-Lung 7 führte Afatinib gegenüber Gefitinib zur Steigerung der Remissionsraten von 56 auf 70% und zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,73; p=0.0073) [5], nicht der ÜLZ.
- In der randomisierten Studie ARCHER 1050 bei Pat. mit *del19* oder *L858R* führte Dacomitinib in der Erstlinientherapie gegenüber Gefitinib zur Verlängerung der PFÜt (HR 0,59; p<0,001) und der ÜLZ (HR 0,76; p=0,044) [6]. Daten zum direkten Vergleich von Dacomitinib gegenüber Osimertinib oder Afatinib liegen nicht vor.
- In der randomisierten FLAURA-Studie führte Osimertinib in der Erstlinientherapie gegenüber Erlotinib oder Gefitinib zur Verlängerung der PFÜ (HR 0,46; p<0,001) und der ÜLZ (HR 0,80; p = 0,046). Der Überlebensvorteil für Pat. mit *del19* war besonders ausgeprägt mit HR 0,68. Auch war der relative Unterschied zugunsten von Osimertinib in der kaukasischen Population höher als in der asiatischen Population [7].
- In der randomisierten Studie FLAURA-2 führte die Kombination von Osimertinib mit Chemotherapie gegenüber Osimertinib zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,62; p<0,0001). Auch in der Gesamtüberlebenszeit zeigte sich ein Unterschied, er erreichte aber nicht das präspezifizierte Signifikanzniveau (HR 0,75; p=0,028). In der Subgruppe von Pat. mit ZNS Metastasierung war der Unterschied in der progressionsfreien Überlebenszeit am deutlichsten (HR 0,47).

Lazertinib ist ein irreversibel bindender *EGFR*-TKI der dritten Generation.

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 der Zulassungsstudie zum Einsatz von Amivantamab / Lazertinib in der Erstlinientherapie von Pat. mit Nachweis der *EGFR*-Mutationen *del19* und *L858R* sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Randomisierte Studie zur Kombination von Amivantanab + Lazertinib beim lokal fortgeschrittenen / metastasierten NSCLC mit *EGFR* Common Mutations

Studie / Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁵)	ÜLZ ⁴ (HR ⁵)
MARIPOSA Cho, 2024 [9]	lokal fortgeschritten, metastasiert <i>del19</i> oder <i>L858R</i>	Osimertinib	Amivantamab + Lazertinib	557	81,6 vs 84,8 ⁶	16,6 vs 23,7 0,70 ⁶ p < 0,001	37,32 vs n.e. ⁸ 0,77 p = 0,0185
Cho, 2025 [10]							36,7 vs n.e. ⁸ 0,75 p < 0,005

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrage, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ HR - Hazard Ratio; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. - nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Amivantamab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geeignete Vergleiche für die Erstlinientherapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Nachweis von Common Mutations sind:

- Del19: Osimertinib Monotherapie, Osimertinib in Kombination mit Chemotherapie, Afatinib Monotherapie, oder Dacomitinib Monotherapie
- L858R: Osimertinib Monotherapie, Osimertinib in Kombination mit Chemotherapie, oder Dacomitinib Monotherapie

In der Versorgung ist ein Vergleich gegenüber Osimertinib sinnvoll. Osimertinib ist als Standardtherapie bei common EGFR Mutationen in Deutschland etabliert.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist MARIPOSA, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. Die Studie enthielt drei Arme:

- Amivantamab + Lazertinib n = 429
- Osimertinib Monotherapie n = 429
- Lazertinib Monotherapie n = 216

Die Auswertung im Dossier beruht auf dem sogenannten EMA-Datenschnitt vom 13. Mai 2024. Der finale Datenschnitt erfolgte am 4. Dezember 2024.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9], Daten des finalen Datenschnitts zum Gesamtüberleben wurden im März 2025 präsentiert [10].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Amivantamab / La-

zertinib gegenüber Osimertinib signifikant verlängert. In der aktuellen Analyse lag die Gesamtüberlebensrate nach 42 Monaten im Amivantamab / Lazertinib – Arm bei 56%, im Osimertinib-Arm bei 44%. Die Folgetherapien werden im Dossier nur summarisch präsentiert.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Ansprechrate

Das progressionsfreie Überleben war primärer Studienendpunkt. Die Daten werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als solche nicht präsentiert. Stattdessen werden Daten der Zeit bis zum symptomatischen Progress, der Zeit bis zur symptombedingten Anpassung der systemischen Krebstherapie, zum intrakraniellen progressionsfreien Überleben und zur progressionsfreien Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie präsentiert. Diese zeigen jeweils Unterschiede zugunsten von Amivantamab / Lazertinib.

In der Originalpublikation war das progressionsfreie Überleben signifikant zugunsten von Amivantamab + Lazertinib verlängert (23,7 vs. 16,6 Monate, HR 0,70), Die Ansprechraten waren vergleichbar (86 und 85%).

4. 3. 2. 2. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Schweregrad $\geq 3/4$ lag im Interventionsarm bei 78,1 vs 49,1% im Kontrollarm. Die häufigsten Nebenwirkungen sind EGFR-und Infusions-bezogen: Exanthem, Paronychie, infusionsbedingte Reaktionen, Hypalbuminämie, Hepatotoxizität, Ödeme, Stomatitis und neurologische Symptome.

Kritisch bei den thrombembolischen Komplikationen ist die erhöhte Rate an Lungenembolien (6,4% vs 2,6). Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 17,1% im Interventions- vs 15,7% im Kontrollarm. Deutlich erhöht ist die Rate an unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führten. Sie lag bei 40,9% im Interventionsarm vs 15,7% im Kontrollarm.

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30, NSCLC-SAQ, PGIS und EQ-5D VAS erhoben. Hier zeigten sich in den Symptomskalen zur physischen und zur Rollenfunktion Verschlechterungen im Interventionsarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Aufgrund einer methodischen Interaktion wird eine Subgruppenbildung mit unterschiedlicher Bewertung von Pat. < / ≥ 65 Jahre vorgeschlagen. Für diesen Vorschlag fehlt eine biologische und klinische Rationale.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Pat.-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicinal Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Amivantamab / Lazertinib Osimertinib 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 [9].

ESMO-MCBS v1.1 Amivantamab / Lazertinib 3

In dieser Bewertung auf der Basis der Primärpublikation wurden die aktuelleren Daten zur Gesamtüberlebenszeit noch nicht berücksichtigt.

6. Kombinationstherapie

Amivantamab wird regelhaft in Kombination mit Lazertinib eingesetzt.

7. Diskussion

Die Kombination von Amivantamab + Lazertinib ist mit der Kombination eines Anti-EGFR-Antikörper und eines irreversibel bindenden TKI der dritten Generation pathophysiologisch gut begründet. MARIPOSA war eine dreiarmlige Studie mit einer Randomisierung 2 : 2 : 1. Sie untersuchte

- Vergleichbarkeit von Lazertinib und Osimertinib (Randomisierung 1:2)
- Überlegenheit von Amivantamab / Lazertinib vs Osimertinib (Randomisierung 2:2)

Es konnte eine vergleichbare Effektivität von Lazertinib und Osimertinib gezeigt werden. Bei der Diskussion von Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib sind vor allem folgende Punkte zu berücksichtigen:

Wirksamkeit

Die Kombination von Amivantamab + Lazertinib steigerte die Remissionsrate nicht, führte aber zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Soweit aus dem Dossier erkennbar, erhielt die Mehrzahl der Pat. im Rezidiv in beiden Studienarmen eine Chemoimmuntherapie, 15% der Pat. im Amivantamab / Lazertinib-Arm erhielten Osimertinib. Hier ist keine wesentliche Verzerrung des Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit zu erwarten.

Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 lag im Interventionsarm um mehr als 50% höher als in der Kontrollgruppe. Subjektiv belastende Nebenwirkungen waren vor allem durch EGFR-Effekte und durch die Infusion bedingt.

Diese Nebenwirkungen schränken die Lebensqualität der Pat. ein.

Zusätzliche randomisierte Studien zum Nebenwirkungsmanagement haben zeigen können, dass Infusionsreaktionen durch die Prämedikation mit Dexamethason signifikant verringert und die EGFR-Effekte durch ein proaktives Hautmanagement günstig beeinflusst werden können. Ferner treten sowohl Infusionsreaktionen als auch die Anzahl thromboembolischer Ereignisse durch die Verwendung der subkutanen Formulierung, die mittlerweile zur Verfügung steht, wesentlich seltener auf.

Was ist die beste Therapie?

Die Ergänzung einer Osimertinib-Monotherapie mit Platin-basierter Chemotherapie oder der Einsatz von Amivantamab + Lazertinib in der Erstlinie verbessern die Prognose von Pat. mit Nachweis der *EGFR*-Mutationen *del19* und *L858R* und fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Individuell abzuwägen ist die Therapie-bedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität bei den beiden, intensiveren

Therapie-Alternativen. Entscheiden werden die Pat. Entscheidend ist die die Qualität der supportiven Therapie. Hier ist bei Amivantinib + Lazertinib vor allem auf die VTE-Prophylaxe zu achten, entweder mit niedermolekularem Heparin oder oralen Antikoagulanzen.

7. Literatur

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/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
4. Sequist LV, Yang J C-H, Ymamoto N et al.: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 31_3327-3334, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806
5. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al.: Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 28:270-277, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdw611
6. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al.: Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol* 36:2244-2250, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.799
7. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al.: Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 382:41-50, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
8. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y et al.: Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 389:1935-1948, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2306434
9. Cho BC, Lu S, Felip E et al.: Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 391:1486-1498, 2024, DOI:10.1056/NEJMoa2403614
10. Yang J, et al. Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line (1L) EGFR-mutant (EGFRm) Advanced NSCLC: Final Overall Survival (OS) from the Phase 3 MARIPOSA Study. European Lung Cancer Congress, March 2025. [OS benefit achieved in advanced EGFR-mutated NSCLC](#)
11. [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.