



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

10. Mai 2022

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

Amivantamab (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom)

veröffentlicht am 19. April 2022
Vorgangsnummer 2022-01-15-D-788
IQWiG Berichte Nr. 1329

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Amivantamab (Rybrent®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
Dr. med. Carsten-Oliver Schulz

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren zu einem gezielten Arzneimittel zur Therapie von Patient*innen mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis einer *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutation. Amivantamab ist zugelassen zur Behandlung von Patient*innen mit fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie. 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	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
weitere Chemotherapie indiziert	Docetaxel <i>oder</i> Docetaxel / Nintedanib <i>oder</i> Pemetrexed	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
keine weitere Chemotherapie indiziert	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Bisheriger Standard war eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und der Komorbiditäten. Die Auflistung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist unvollständig und umfasst nicht alle, derzeit in dieser Indikation zugelassenen und eingesetzten Arzneimittel.
- Die Bildung von Subgruppen in einer kleinen Patientenpopulation ist nicht zielführend. Die geschätzte Zahl von Patient*innen in der zweiten Subgruppe liegt bei 2 (1-4) pro Jahr.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist CHRYSALIS, eine offene, internationale, multizentrische Phase-I-Studie.
- Amivantamab führte bei über 36,8% der Patient*innen zu einer Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 6,7 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 22,8 Monaten. Im indirekten Vergleich mit deutschen Registerdaten wird die Gesamtüberlebenszeit mehr als verdoppelt.
- Amivantamab ist ein bispezifischer Antikörper, der den EGF-Rezeptor und MET inhibiert. Daraus resultieren Nebenwirkungen wie Rash und Diarrhoe, die durch die EGFR-Blockade bzw. Hypalbuminämie mit peripheren Ödemen und interstitielle Pneumonitis, durch die MET-Inhibition verursacht werden. Hämatologische Toxizitäten treten hingegen nicht in Erscheinung.
- Amivantamab ist ein bispezifischer Antikörper. Das zeigt sich im Nebenwirkungsspektrum sowohl in der EGFR-Blockade (z. B. Rash, Diarrhoe) als auch der MET-Inhibition (z. B. Hypalbuminämie mit peripheren Ödemen, interstitielle Pneumonitis)
- 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)).
- Für Patient*innen mit *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutationen wird Amivantamab einem bisher ungedeckten, medizinischen Bedarf gerecht. Allerdings entspricht die Zulassung „nach platinbasierter Chemotherapie“ nicht mehr vollständig dem aktuellen Versorgungsstandard der initialen Immunchemotherapie. Offen bleibt auch das Vorgehen bei Patient*innen mit Nachweis der Insertionsmutation *EGFR-A763_Y764insFQEA* und Vortherapie mit Osimertinib. Hier ist die Erhebung zusätzlicher Registerdaten aus der Versorgung zu diskutieren.

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

Für die große Mehrzahl von Patient*innen im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patient*innen deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung [1 - 4]. Die mediane Überlebenszeit lag noch vor wenigen Jahren zwischen 8 und 12 Monaten. Bei Patient*innen mit aktivierenden *Exon 19*- oder *Exon 21*- sowie einigen der sog. „seltenen (uncommon)“ *EGFR*-Mutationen sowie mit *ALK*-, *ROS1*- und *BRAF V600*- Alterationen unter zielgerichteter Therapie ist sie deutlich länger. Bei *EGFR*-Mutationen oder *ALK*-Translokationen liegen die medianen Überlebenszeiten im Bereich von mehreren Jahren. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern.

Die Therapieindikation richtet sich nach dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der Symptomatik, spezifischer Komorbidität und der Patientenpräferenz. Die Auswahl der Substanzen wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors, molekularpathologische Alterationen und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen oder tumorinfiltrierenden Immunzellen. Das Wissen um die therapeutischen Optionen ermöglicht ein optimales Patientenmanagement.

Die gezielte Behandlung von Patient*innen mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen hat die Tür für die zielgerichtete Therapie beim NSCLC geöffnet. Allerdings wurde auch sehr bald deutlich, dass die aktivierenden *EGFR*-Mutationen sehr heterogen sind. Eine eigene Gruppe bilden Patient*innen mit *Exon 20* Insertionen (UC III). *Exon 20*-Insertionen werden bei bis zu 12% aller Patient*innen mit *EGFR*-Mutationen gefunden. Bisher wurden über 60 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen. Diese Gruppe wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen in der Gesamtgruppe unter 15%, das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt 2-3 Monate [5, 6].

Die Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie von Patient*innen mit *Exon 20* Insertionen sind:

- Mutation *EGFR*-A763_Y764insFQEA: Therapie mit *EGFR* TKI (Afatinib, Osimertinib [7])
- Andere *Exon 20*-Insertionen: Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie

Für die Zweitlinientherapie gelten dieselben Empfehlungen, wie für Patient*innen ohne Optionen für eine andere molekular zielgerichtete Therapie:

- Immuncheckpoint-Inhibitoren (alphabetische Reihenfolge: Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von $\geq 1\%$) nach alleiniger Chemotherapie
- Docetaxel, allein oder in Kombination mit Multikinase-Inhibitoren wie Nintedanib oder Angiogenese-Inhibitoren wie Ramucirumab
- Weitere Zytostatika als Monotherapie oder in Kombination mit Platinderivaten

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 sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Amivantamab in der Therapie des NSCLC

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵
Park, 2021 [8], Dossier	EGFR Exon 20-Insertion, nach platinhaltiger Chemotherapie	-	Amivantamab	114	36,8 ⁶	6,7	22,8

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Ansprechrate, in %; ³ PFÜ – Progressionsfreie Überlebensrate, Median in Monaten; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie;

Auf der Basis dieser Daten wurde Amivantamab im Mai 2021 von der FDA, im Dezember 2021 von der EMA zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Amivantamab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist unvollständig. Standard ist eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und von Komorbiditäten. Zugelassen sind:

- Docetaxel, allein oder in Kombination mit Nintedanib (Multikinase-Inhibitor) oder Ramucirumab (Angiogenese-Inhibitor)
- Immuncheckpoint-Inhibitoren (wenn in der Erstlinientherapie nicht eingesetzt, oder nach einer Therapiepause): Nivolumab, Atezolizumab (PD-L1 unabhängig), Pembrolizumab (bei PD-L1-Expression von $\geq 1\%$)
- Weitere Zytostatika wie Pemetrexed, Gemcitabin, Vinorelbin oder Platinderivate.

4.2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von CHRYSALIS, einer internationalen, multizentrischen Phase-I-Studie bei Patient*innen mit Nachweis einer EGFR Exon20 Insertion, nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.

Der Altersmedian in der Studie lag bei 62 Jahren. 61,4% der Studienteilnehmer*innen waren weiblich, 57% waren Nichtraucher, 95,6% hatten ein Adenokarzinom und 51,8% kamen aus dem asiatischen Raum. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.

Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 8. Juli 2021.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

4.3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit lag bei 22,8 Monaten. Die vergleichenden Analysen von 7 Patient*innen aus dem CRISP-Register ergab eine mediane Überlebenszeit von 12,7 Monaten, von 27 Patient*innen aus dem NGM-Register von 8,8 Monaten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate nach Bewertung durch die Prüfärzt*innen war der primäre Endpunkt von CHRYSALIS. Sie lag in CHRYSALIS bei 36,8%. Die vergleichenden Analysen der 7 Patient*innen aus dem CRISP-Register ergab eine Ansprechrate von 40%, der 27 Patient*innen aus dem NGM-Register von 10,5%.

4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben in CHRYSALIS betrug 6,7 Monate. Die vergleichenden Analysen aus dem CRISP-Register ergab eine progressionsfreie Überlebenszeit von 6,4 Monaten, aus dem NGM-Register von 4,9% Monaten.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EQ-5D VAS, PGIS, PGIC und NSCLC-SAQ erhoben. Die Analysen der Studie zeigen einen stabilen Verlauf im intraindividuellen Verlauf. Auch bei belastenden Symptomen wie Husten, Atemnot, Schmerzen und Fatigue wurden keine signifikanten Veränderungen beschrieben.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten bei 35% der Patient*innen auf. Die häufigsten, klinisch relevanten, Nebenwirkungen aller Schweregrade waren bedingt durch:

- EGFR-Inhibition: Hautausschlag (Rash, 86%), Nagelveränderungen (Paronychie, 45%), Stomatitis (21%), Pruritus (17%) und Diarrhoe (12%)
- MET-Inhibition: Hypalbuminämie (27%), periphere Ödeme (21%), interstitielle Pneumonitis (4%)

Bei 66% der Patient*innen wurden infusionsassoziierte Reaktionen dokumentiert, 93% dieser Reaktionen traten im ersten Therapiekurs auf.

In der Publikation der Ergebnisse wurden bei 8 Patient*innen (7%) zum Tod führende Nebenwirkungen dokumentiert. Bei 10% der Patient*innen führten Nebenwirkungen zum Therapieabbruch, bei 13% zu Dosisreduktionen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschäftigt sich ausführlich mit möglichen Confoundern, ist hier allerdings unvollständig in Bezug auf diese konkrete Entität der Patient*innen mit *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutation in ihrer molekularen Heterogenität und auch in Bezug auf die Vortherapien. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Patientenvertreter*innen 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 [9, 10].

ESMO-MCBS v1.1 Amivantamab 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das NSCLC mit Nachweis einer *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutation ist eine weitere, 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-I-Studie CHRYSALIS. Diese schloss Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach platinbasierter Vortherapie ein.

Hier zeigte sich eine Ansprechrate von etwa 37% und eine mediane Überlebenszeit von knapp 2 Jahren. Im Kontext der anderen Therapieoptionen sind folgende Punkte zu diskutieren:

Selektion der Patient*innen

Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt, es dominieren Patient*innen aus dem asiatischen Raum. In CHRYSALIS zeigte sich kein Unterschied in der Ansprechrate bei asiatischen und nicht-asiatischen Patient*innen [8].

Allerdings entspricht die Vortherapie in CHRYSALIS nicht mehr dem aktuellen Standard. Nur etwa 40% der Patient*innen waren mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt worden. Das entspricht auch nicht der Situation in Deutschland.

Ein weiterer Punkt ist die Vortherapie von Patient*innen mit einer Insertionsmutation *EGFR-A763_Y764ins-FQEA*. Hier empfehlen wir keine platinbasierte Erstlinientherapie, sondern einen EGFR TKI der zweiten oder dritten Generation.

Vergleich mit anderen, nicht gezielten Therapieoptionen

Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen wurde in der Zulassungsstudie nicht vorgenommen. Im Dossier wird ein nicht-randomisierter Vergleich mit Daten aus dem deutschen NSCLC-Register CRISP und aus dem NGN-Register vorgenommen. Danach berechnet sich eine Reduktion der Mortalität um etwa 60% und beim progressionsfreien Überleben eine Verbesserung um etwa 50%.

Nebenwirkungen - Arzneimittelinteraktionen

Die Nebenwirkungen sind relevant und potenziell belastend, insbesondere die charakteristischen EGFR-TKI assoziierten Hautreaktionen und die Diarrhoe. In der Publikation wird eine AE-assoziierte Todesfallrate von 7% berichtet. Charakteristische Nebenwirkungen der im Dossier aufgeführten Vergleichstherapien insbesondere Leukozytopenie, febrile Neutropenie, aber auch Alopezie und Neuropathie treten hingegen nicht in Erscheinung.

Für Patient*innen mit *EGFR-Exon-20*-Insertionsmutationen füllt Amivantamab einen bisher ungedeckten, medizinischen Bedarf. Allerdings bleiben Fragen zum Ausmaß der Wirksamkeit nach kombinierter Immun-

chemotherapie und bei Patient*innen mit Nachweis der Insertionsmutation Mutation EGFR-A763_Y764ins-FQEA nach Vortherapie mit Osimertinib offen. Hier ist die Erhebung zusätzlicher Registerdateien aus der Versorgung zu diskutieren.

7. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer NSCLC: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 Suppl3:iii27-39, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199)
4. Non-small lung cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2022. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
5. Russo A, Franchina T, Ricciardi G et al.: Heterogeneous responses to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with uncommon EGFR mutations: new insights and future perspectives in this complex clinical scenario. Int J Mol Sci 220:pii:E1431, 2019. DOI: [10.3390/ijms20061431](https://doi.org/10.3390/ijms20061431)
6. Yang YC, Sequist LV, Geater SL et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol 16:830-838, 2015. DOI: [10.1016/S1473-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(15)00026-1)
7. Cho JH, Lim SH, An HJ et al.: Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). J Clin Oncol 38:488-495, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.00931](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00931)
8. Park K, Haura EB, Leigh NB et al.: Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol 39:3391-2402, 2021. DOI: [10.1200/JCO.21.00662](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00662)
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. med. Sylvia Gütz (Ev. Diakonissenkrankenhaus Leipzig) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.