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

(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, *EGFR-Exon-19*-Deletion oder *L8585*-Mutation, vorbehandelt, in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed)

veröffentlicht am 2. Mai 2025

Vorgangsnummer *2025-02-01-D-1160*

IQWiG Berichte Nr. 1989

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Klinischer Nutzen
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Amivantamab (Rybrevant®) ist ein weiteres Verfahren bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Amivantamab ist zugelassen in Kombination mit Carboplatin / Pemetrexed zur Therapie von Pat. mit Nachweis von *EGFR*-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R), und Versagen einer vorherigen systemischen Therapie. Der G-BA hat drei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu gleichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		pU		IQWiG	
Subgruppen	**ZVT**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**
ECOG 0-1	Atezolizumab / Bevacizumab, Carboplatin / Paclitaxel	nicht belegt	-	nicht belegt	-
ECOG 2	- Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum oder - Carboplatin + Paclitaxel	nicht belegt	-	nicht belegt	-
ECOG 2 – nicht für Platin-haltige Therapie geeignet	- Gemcitabin oder Vinorelbin	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Aufgrund der fehlenden Übereinstimmung zwischen dem Vergleichsarm der Zulassungsstudie und der vom G-BA festgelegten ZVT verzichtet der pharmazeutische Unternehmer auf das Einreichen eines aussagekräftigen Dossiers. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den Zulassungsbestimmungen. In der Versorgung wird die Kombination eines Platinderivates mit Pemetrexed bei Pat. nach Vortherapie mit Osimertinib eingesetzt.
- Basis der Zulassung ist MARIPOSA-2, eine internationale, randomisierte, dreiarmige Phase-III-Studie zum Vergleich von
    - Carboplatin / Pemetrexed (n = 263)
    - Carboplatin / Pemetrexed und Amivantamab (n = 131)
    - Carboplatin / Pemetrexed und Amivantamab und Lazertinib (n = 263)
- Die Kombination von Carboplatin / Pemetrexed mit Amivantamab führte zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung des progresssionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert.
- Die weitere Hinzunahme von Lazertinib hatte keinen positiven Effekt.
- Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war in der Kombination signifikant erhöht. Venöse Thrombembolien traten bei 10% der Pat. im Amivantamab-Arm, bei 22% der Pat. im Amivantamab / Lazertinib-Arm und bei 5% der Pat. im Chemotherapie-Arm auf.

Die Kombination Carboplatin / Pemetrexed / Amivantamab ist eine neue Option bei Pat. mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) *EGFR* Common Mutations nach Progress unter Osimertinib. Die Entscheidung zum Einsatz von Carboplatin / Pemetrexed / Amivantamab bei Pat. in reduziertem Allgemeinzustand erfolgt individuell.

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]. Bei Pat. im Progress nach einer systemischen Therapie im fortgeschrittenen Stadium ist der Therapieanspruch nicht kurativ.

3. Stand des Wissens

EGFR Mutationen werden in Deutschland bei 10-15% der Pat. mit NSCLC nachgewiesen. Standard in der Erstlinientherapie ist der Einsatz gezielter Tyrosinkinase-Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder in Kombinationen. Der Standard bei vorbehandelten Pat. ändert sich derzeit in Abhängigkeit von den Innovationen in der Erstlinientherapie [1, 2].

Bei Progress unter TKI und Verdacht auf Resistenz sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy umfassend, z. B. mittels Paneldiagnostik, untersucht werden, insbesondere zum Nachweis einer *EGFR T790M* Resistenzmutation nach Behandlung mit einem Erst- oder Zweitgenerations-TKI. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten Manifestation durchgeführt werden. Das Ergebnis der Resistenzbiopsie sollte in einem molekularen Tumorboard besprochen werden. Bei einigen Resistenzmechanismen ist eine zielgerichtete Therapie möglich. Hierzu gehören eine *MET* Amplifikation als häufigster Resistenzmechanismus, aber auch eine *BRAFV600E* Mutation, *ALK* Translokationen u.a. Bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation kann eine Therapie gemäß dem Impower 150 Regime mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab oder eine Therapie mit Pemetrexed und Platin eingeleitet werden. Die Therapie mit einem CPI (Pembrolizumab, Nivolumab) allein wurde in zwei prospektiven Studien geprüft und konnte keinen Vorteil hinsichtlich der PFÜ oder der Gesamtüberlebenszeit (ÜLZ) zeigen.

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 in Kombination mit Chemotherapie in der Zweitlinientherapie von Pat. mit Nachweis der *EGFR*-Mutationen *del19* und *L858R* sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Randomisierte Studie zur Kombination von Amivantanab + Chemotherapie in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR Common Mutations

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3] (HR[5])	ÜLZ[4] (HR[5])
MARI-POSA-2 [3]	**lokal fortgeschritten, metastasier** ***del19* oder *L858R***	**Carboplatin + Pemetrexed**	**Carboplatin + Pemetrexed + Amivantamab**	**394 (2:1)**	**36 vs 64[6]**	**4,2 vs 6,3 0,48[6] p < 0,001**	**0,77 p = 0,25**
		Carboplatin + Pemetrexed	**Carboplatin + Pemetrexed + Amivantamab + Lazertinib**	**525 (1:1)**	**36 vs 63[6]**	**4,2 vs 8,3 0,44[6] p < 0,001**	**0,96 p = 0,25**

[1] N - Anzahl Pat.; [2] RR – Ansprechrate, 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. 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 Medicial Society (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 [4].

ESMO-MCBS v1.1 Amivantamab Zweitlinientherapie: 3

5. Kombinationstherapie

Amivantamab wird in dieser Indikation nicht regelhaft in Kombination mit anderen ‚neuen' Arzneimitteln eingesetzt.

6. Diskussion

Amivantamab in Kombination mit Chemotherapie ist aktuell die einzige molekular gezielte Therapieoption nach Versagen der Erstlinientherapie mit Osimertinib bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen eine EGFR-Common Mutation nachgewiesen wurde. Durch die Bindung an EGFR und MET wird einer der häufigsten Resistenzmechanismen addressiert.

Das progressionsfreie Überleben konnte durch Hinzunahme von Amivantamab zur Chemotherapie signifikant verlängert werden (6,3 vs. 4,2 Monate, HR 0,48). Ein signifikanter Vorteil ergab sich auch hinsichtlich des intrakraniellen PFÜ (12,5 vs. 8,3 Monate, HR 0,55).

Gesamtüberlebenszeiten wurden noch nicht berichtet.

Toxizitäten vom Grad 3 und höher waren mit 72% gegenüber 48% deutlich höher im Amivantamab-Chemotherapie-Arm als mit alleiniger Chemotherapie. Im Vordergrund der UAW standen EGFR-typische Toxizitäten. Die Rate von thromboembolischen Ereignissen betrug 10% versus 5%.

Die Kombination aus Chemotherapie und Amivantamab ist eine Behandlungsoption, deren Einsatz unter Abwägung von Nutzen und vermehrter Toxizität mit den Patienten partizipativ zu entscheiden ist.

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, Wang J, Wang Y et al.: Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Ann Oncol 35:7790, 2024. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.117
4. 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.