

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Amivantamab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-
Substitutionsmutationen (L858R), Kombination mit
Lazertinib)

Vom 17. Juli 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Amivantamab (Rybrevant) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Amivantamab (Rybrevant) wurde am 15. Januar 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 19. Dezember 2024 hat Amivantamab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Januar 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Amivantamab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Rybrevant ist indiziert in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen“.
eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Amivantamab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Amivantamab (Rybrevant) gemäß Fachinformation

Rybrevant ist indiziert in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.07.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib:

- Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

- Osimertinib

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin und Vindesin, die Proteinkinaseinhibitoren Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Lazertinib und Osimertinib sowie die Antikörper Amivantamab, Bevacizumab und Ramucirumab zugelassen. Die Zulassungen basieren zum Teil auf der Anwendung als Monotherapie oder in bestimmten Kombinationstherapien. Zudem ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich Carboplatin im Off-label-Use verordnungsfähig.

Nicht berücksichtigt wurden hierbei Arzneimittel, die explizit für eine molekular stratifizierte Therapie (mit Ausnahme von EGFR) zugelassen sind, ebenso wie Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Es wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Ramucirumab: Beschluss vom 20. August 2020
- Dacomitinib: Beschluss vom 17. Oktober 2019
- Osimertinib: Beschlüsse vom 17. Januar 2019 und 6. Februar 2025
- Afatinib: Beschluss vom 15. November 2015

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use), Stand 7. Mai 2025:

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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, EGFR Exon20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner handelt es sich bei dem EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb Therapieoptionen für Plattenepithelkarzinome im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. Zudem wird

davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

Laut den vorliegenden Leitlinien soll bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation ein EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor in der ersten Therapielinie angeboten werden. Dabei orientieren sich die Therapieempfehlungen an der spezifischen EGFR-Mutation. Laut der S3-Leitlinie sollte Patientinnen und Patienten mit einer EGFR Exon-19-Deletion aufgrund der Überlebensdaten bevorzugt Osimertinib angeboten werden.

In der Nutzenbewertung zu Osimertinib als Monotherapie wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer EGFR Exon-19-Deletion ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Gefitinib oder Erlotinib festgestellt (Beschluss vom 17. Januar 2019).

Für den Wirkstoff Afatinib wurde in der Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC in der Patientengruppe mit einer EGFR Exon-19-Deletion ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed ausgesprochen (Beschluss vom 5. November 2015).

Im Ergebnis der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dacomitinib hingegen stellte der G-BA für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer EGFR Exon-19-Deletion keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest (Beschluss vom 17. Oktober 2019).

In Bezug auf die EGFR Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen sollte die Therapieauswahl laut der S3-Leitlinie, aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten von Effektivität und Toxizität der zugelassenen Proteinkinaseinhibitoren (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.

Die Nutzenbewertungen zu Afatinib (Beschluss vom 5. November 2015), Dacomitinib (Beschluss vom 17. Oktober 2019) und Ramucirumab in Kombination mit Erlotinib (Beschluss vom 20. Oktober 2020) für Patientinnen und Patienten mit EGFR Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen ergaben jeweils keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Osimertinib als Monotherapie wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Gefitinib oder Erlotinib festgestellt (Beschluss vom 17. Januar 2019).

Bei Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Osimertinib-Kombinationstherapie wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 28.06.2024). In der Nutzenbewertung wurde für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie kein Zusatznutzen belegt (Beschluss vom 6. Februar 2025). Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend sieht es der G-BA auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz sowie den Ergebnissen der Nutzenbewertung als sachgerecht an, Osimertinib oder Afatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen. Afatinib ist dabei nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR Exon-19-Deletionen angezeigt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Amivantamab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Studie MARIPOSA

Die Studie MARIPOSA ist eine laufende, multizentrische, teilverblindete, randomisierte, kontrollierte, 3-armige Phase III Studie zum Vergleich von Amivantamab + Lazertinib (Arm A) sowie Osimertinib (Arm B) und Lazertinib (Arm C) in Monotherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind dabei die Studienarme Amivantamab + Lazertinib und Osimertinib relevant. Der Vergleich von Amivantamab + Lazertinib mit Osimertinib ist unverblindet.

Die Studie wird seit Oktober 2020 in 219 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika, Asien und Australien durchgeführt.

Es wurden Erwachsene mit einem neu diagnostizierten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitution und einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS = 0 oder 1) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften keine systemische Behandlung für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben.

Insgesamt wurden 1074 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:2:1 randomisiert. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarme Amivantamab + Lazertinib und Osimertinib umfassen jeweils 429 Patientinnen und Patienten. Die Stratifizierung erfolgte nach Mutationstyp (EGFR Exon-19-Deletion vs. EGFR Exon-21-L858R-Substitution), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein).

Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie MARIPOSA liegen Daten des präspezifizierten Datenschnittes vom 11.08.2023 und des von der EMA im Rahmen der Zulassung angeforderten Datenschnittes vom 13.05.2024 vor. Die Analysen zum finalen Datenschnitt vom 04.12.2024 wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der finale Datenschnitt vom 04.12.2024 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie MARIPOSA war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib. Für Personen \geq 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Sie weisen darauf hin, dass ältere Patientinnen und Patienten weniger von der Therapie profitieren. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

Morbidität

Symptomatische Progression

Der Endpunkt ist zwar grundsätzlich patientenrelevant, jedoch ist er in der vorliegenden Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung geeignet. So liegen keine ausreichenden Informationen zur Relevanz der Einzelkomponente Symptomverschlechterung, die eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erfordern, vor. Zudem waren die Symptome, die als Ereignis in die Auswertung eingehen sollten, nicht prädefiniert. Somit bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der vorgelegten Endpunktdefinition.

Der Endpunkt symptomatische Progression wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MARIPOSA mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die im Dossier vorgelegte Auswertung der Ereignisanteile war nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden mit der Stellungnahme Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung eingereicht, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für die Endpunkte Diarrhö und Appetitverlust liegen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vor.

Für die weiteren Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Schlaflosigkeit wurden keine Unterschiede festgestellt.

NSCLC-SAQ

Die im Dossier vorgelegte Auswertung der Ereignisanteile war nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden mit der Stellungnahme Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung eingereicht, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für den Endpunkt NSCLC-SAQ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

PGIS

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt PGIS vor.

Gesundheitszustand

EQ-5D, Visuelle Analogskala

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau zeigen sich bei den Symptomen Diarrhö und Appetitverlust Vorteile. In der Endpunktkategorie Morbidität wird daher insgesamt ein Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib festgestellt.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MARIPOSA mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die im Dossier vorgelegte Auswertung der Ereignisanteile war nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden mit der Stellungnahme Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung eingereicht, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für die Endpunkte körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion liegen keine Unterschiede vor.

Für die Endpunkte körperliche Funktion und Rollenfunktion zeigen sich in der Gesamtschau Nachteile. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird daher ein Nachteil für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib abgeleitet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie MARIPOSA traten bei nahezu allen Patientinnen und Patienten im Kontroll- und Interventions-Arm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib.

Spezifische UE

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor.

Venöses thromboembolisches Ereignis (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für die Endpunkte „venöses thromboembolisches Ereignis“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vor.

Pneumonitis / ILD (SUEs)

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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 in Kombination mit Lazertinib.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigen sich durch die Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib ausschließlich negative Effekte. Diese sind durch deutliche Nachteile bei den SUE, schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen wegen UE gekennzeichnet. Im Detail liegen Nachteile bei den spezifischen UE vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie MARIPOSA vor. In dieser RCT wurde Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib verglichen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem deutlichen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib. Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Sie weisen darauf hin, dass ältere Patientinnen und Patienten weniger von der Therapie profitieren. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ, PGIS) und der Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) erhoben, wobei für die Endpunkte Diarrhö und Appetitverlust positive Effekte vorliegen. Insgesamt wird ein Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib abgeleitet.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) lässt sich insgesamt ein Nachteil aufgrund negativer Effekte bei den Endpunkten körperliche Funktion und Rollenfunktion feststellen.

Bei den Nebenwirkungen liegen hinsichtlich der Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund UE sowie im Detail bei dem spezifischen UE „venöses thromboembolisches Ereignis“ und weiteren spezifischen UE Nachteile für Amivantamab in Kombination mit

Lazertinib vor. In der Kategorie Nebenwirkungen sind somit insgesamt deutliche Nachteile festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten stehen dem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben deutliche Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Weitere Vorteile liegen in der Endpunktkategorie Morbidität vor und weitere Nachteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung in der Gesamtschau zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie MARIPOSA bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird zwar insgesamt als niedrig eingestuft, es bestehen jedoch übergeordnet Unsicherheiten für alle Endpunktkategorien, da im Rahmen der Studie MARIPOSA keine ausreichende Thromboseprophylaxe zur Vermeidung von venösen thromboembolischen Ereignissen durchgeführt wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Dennoch ergibt sich aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ eine relevante Unsicherheit in der Aussagesicherheit für die gesamte Patientenpopulation.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome liegen Unsicherheiten für die Auswertungen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Amivantamab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Amivantamab ist indiziert in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19) oder Osimertinib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die RCT MARIPOSA vor, in der Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib verglichen wurde.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem deutlichen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib. Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil und für Personen ≥ 65

Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis betrachtet. Sie weisen darauf hin, dass ältere Patientinnen und Patienten weniger von der Therapie profitieren. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ, PGIS) und der Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) erhoben. Insgesamt ergibt sich ein Vorteil.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird insgesamt ein Nachteil festgestellt.

Bei den Nebenwirkungen liegen hinsichtlich der Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund UE sowie im Detail bei dem spezifischen UE „venöses thromboembolisches Ereignis“ und weiteren spezifischen UE Nachteile für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vor. In der Kategorie Nebenwirkungen sind somit insgesamt deutliche Nachteile festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten stehen dem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben deutliche Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Weitere Vorteile liegen in der Endpunktkategorie Morbidität vor und weitere Nachteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der G-BA kommt daher in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vorliegt.

Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen abgeleitet.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2020 (56 690 Patientinnen und Patienten)² als Grundlage für die Berechnungen herangezogen. In den aktuellen Veröffentlichungen fehlen prognostische Daten. Aus diesem Grund ist eine Darstellung späterer Entwicklungen hier nicht möglich.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %³ (41 723 bis 47 392 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,6 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV⁴. Von den übrigen 53,4 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV⁵. Der Anteil der Patientinnen und

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023

³ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

⁴ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023

⁵ Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL:

https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %⁶. In der Summe beträgt die Anzahl 32 273 bis 36 658 Patientinnen und Patienten.

3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %³ der Fälle durchgeführt (24 818 bis 35 228 Patientinnen und Patienten).
4. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1 % bis 78,6 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV auf⁷(15 660 bis 27 689 Patientinnen und Patienten).
5. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation liegt bei 10,3 % bis 14,1 %⁸ (1 613 bis 3 904 Patientinnen und Patienten).
6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon 19 Deletion liegt bei 85,6 % - 88,7 %⁸ (1 381 bis 3 463 Patientinnen und Patienten).
7. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,28 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 1 205 bis 3 023 Patientinnen und Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rybrevant (Wirkstoff: Amivantamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Mai 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

EGFR-Mutationsstatus

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.

Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib

Bei Patienten, die Rybrevant (ggf. als subkutane Darreichungsform) in Kombination mit Lazertinib erhalten, sollte zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung zur Vermeidung von VTE-Ereignissen eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für

⁶ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023

⁷ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A19-84, Atezolizumab, 02.04.2020

⁸ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib, 29.09.2021

die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁹.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Amivantamab in Kombination mit Lazertinib				
Amivantamab (subkutane Gabe)	<u>Woche 1 bis 4:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Ab Woche 5:</u> 1 x pro 14-Tage-Zyklus	28,1	<u>Woche 1 bis 4:</u> 4 <u>Ab Woche 5:</u> 1	28,1
Amivantamab (intravenöse Gabe)	<u>Woche 1 bis 4:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Ab Woche 5:</u> 1 x pro 14-Tage-Zyklus	28,1	<u>Woche 1 bis 4:</u> 4 <u>Ab Woche 5:</u> 1	28,1
Lazertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Afatinib				
Afatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Osimertinib				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

⁹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirk- stärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab in Kombination mit Lazertinib					
Amivantamab (subkutane Gabe)	<u>Woche 1 – 4</u> 1 600 mg <u>Ab Woche 5:</u> 1 600 mg	<u>Woche 1 – 4</u> 1 600 mg <u>Ab Woche 5:</u> 1 600 mg	<u>Woche 1 – 4</u> 1 x 1 600 mg <u>Ab Woche 5:</u> 1 x 1 600 mg	28,1	28,1 x 1 600 mg
Amivantamab (intravenöse Gabe)	<u>Woche 1</u> <u>Tag 1:</u> 350 mg <u>Woche 1</u> <u>Tag 2:</u> 700 mg <u>Woche 2 – 4</u> 1 050 mg <u>Ab Woche 5:</u> 1 050 mg	<u>Woche 1</u> <u>Tag 1:</u> 350 mg <u>Woche 1</u> <u>Tag 2:</u> 700 mg <u>Woche 2 – 4</u> 1 050 mg <u>Ab Woche 5:</u> 1 050 mg	<u>Woche 1</u> <u>Tag 1:</u> 1 x 350 mg <u>Woche 1</u> <u>Tag 2:</u> 2 x 350 mg <u>Woche 2 – 4</u> 3 x 350 mg <u>Ab Woche 5:</u> 3 x 350 mg	28,1	84,3 x 350 mg
Lazertinib	240 mg	240 mg	1 x 240 mg	365	365 x 240 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Afatinib					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365,0	365 x 40 mg
Osimertinib als Monotherapie					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365,0	365 x 80 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte,

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab 350 mg (i.v.)	1 IFK	1 847,18 €	1,77 €	102,20 €	1 743,21 €
Amivantamab 1 600 mg (s.c.)	1 ILO	5 426,22 €	1,77 €	306,60 €	5 117,85 €
Lazertinib 240 mg	28 FTA	9 642,47 €	1,77 €	547,39 €	9 093,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Afatinib 40 mg	28 FTA	2 515,27 €	1,77 €	140,35 €	2 373,15 €
Osimertinib 80 mg	30 FTA	5 760,15 €	1,77 €	325,67 €	5 432,71 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:							
Amivantamab in Kombination mit Lazertinib							
Amivantamab							
Dexamethason ¹⁰ 20 mg i.v. (Woche 1 Tag 1) 10 mg i.v. (Woche 1 Tag 2)	10 x 4 mg ILO	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €	2	14,71 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg, i.v.	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	28,1	197,26 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ¹¹	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	28,1	4,43 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		–

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

¹⁰ Festbetrag

¹¹ Die Kostenberechnung für Paracetamol erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 500 mg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 500 – 1 000 mg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 650 – 1 000 mg angegeben ist.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit

verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel: „Rybrevant ist indiziert in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Amivantamab (Rybrevant); Rybrevant® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2025

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 16. Januar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Amivantamab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Januar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Amivantamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2025 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juni 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Juni 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	17. Dezember 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Juni 2025; 2. Juli 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Juli 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken