

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Amivantamab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Exon-19-Deletionen
oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R),
vorbehandelt, Kombination mit Carboplatin und
Pemetrexed)

Vom 17. Juli 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	27
4.	Verfahrensablauf	28
5.	Beschluss	30
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	42
B.	Bewertungsverfahren	43
1.	Bewertungsgrundlagen	43
2.	Bewertungsentscheidung.....	43
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
2.2	Nutzenbewertung	43
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungsnahmeverfahrens.....	44
1.	Unterlagen des Stellungsnahmeverfahrens.....	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	50

3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	51
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	51
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	53
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	53
5.2	Stellungnahme der Amgen GmbH	94
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	110
5.4	Stellungnahme der Taiho Oncology Europe GmbH	124
5.5	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	127
5.6	Stellungnahme des vfa	141
5.7	Stellungnahme AIO, DGHO, DGP	145
	Anlagen.....	175
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	175
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	201

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 23. Februar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für den Wirkstoff Amivantamab in dem Anwendungsgebiet „Rybrevant ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Amivantamab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 18. April 2024 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebietes des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 22. August 2024 hat Amivantamab die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet *„in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)“* erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet *„in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR“* erfolgte am 27. Juni 2024 und für das Anwendungsgebiet *„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“* am 19. Dezember 2024. Diese Zulassungserweiterungen werden 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Januar 2025 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Amivantamab mit dem Anwendungsgebiet

„Rybrevant ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI)“

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 vorgetragenen Stellungnahmen 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:

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

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 Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.07.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed:

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

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 neben Amivantamab die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab und Tislelizumab sowie die Proteinkinase-Inhibitoren Gefitinib und Osimertinib zugelassen. Hierbei wurden Arzneimittel, die explizit für eine molekular stratifizierte Therapie oder zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie zugelassen sind, nicht berücksichtigt. Dem liegt zugrunde, dass davon ausgegangen wird, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt und dass es sich beim EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt. Daher wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Atezolizumab: Beschlüsse vom 02.04.2020 und 16.03.2018
- Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019
- Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015
- Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019, 19.10.2017 und 15.09.2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020
- Tislelizumab: Beschluss vom 18.06.2025

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- 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. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften).

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.

Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS, METex14, NTRK, ROS1 oder RET gerichtet in Betracht kommt.

Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Ferner handelt es sich bei dem EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

Basierend auf der vorliegenden Evidenz, insbesondere unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom², sieht es der G-BA als sachgerecht an, die

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am 20.06.2025

Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in zwei Patientengruppen in Abhängigkeit des ECOG-Performance Status (ECOG-PS) zu unterteilen.

a) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1

Entsprechend der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹ stellt für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 eine Immunchemotherapie, insbesondere mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, einen etablierten Standard dar. Diese Immunchemotherapie wird auch von den Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung als Therapieoption, neben einer Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed, empfohlen. In der Nutzenbewertung wurde für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Studiendaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (Beschluss des G-BA vom 2. April 2020). Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende Indikation nur einen Teilbereich des Anwendungsgebietes darstellt, welches Gegenstand dieser Nutzenbewertung war.

Neben der Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, welche jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 in Betracht kommt, ist bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation bis auf Tislelizumab keine weitere Immuncheckpoint-Inhibitor-Mono- oder -Kombinationstherapie nach platinbasierter Therapie und zielgerichteter Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor zugelassen.

Bei Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 15.09.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab (Monotherapie) für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2

Laut den Leitlinien stellt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) eine etablierte und empfohlene Behandlungsoption dar. Die Fachgesellschaften empfehlen in ihrer schriftlichen Äußerung eine Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch im „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind beide Platinderivate als äquieffektiv zu betrachten. Die Wahl orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Der G-BA sieht es aufgrund der erhöhten Toxizität von Cisplatin als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen.

Nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, kommt entsprechend der vorliegenden Evidenz eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht.

In der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie in der deutsche Krebsgesellschaft (AIO) zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren

wurde ausgeführt, dass bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation eine Therapie gemäß dem IMpower150 Regime mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin oder eine Therapie mit Pemetrexed und Platin eingeleitet werden kann.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für Patientengruppe a (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientengruppe b (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) werden Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, die Mono-Chemotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier keine direkt vergleichenden Studien von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie MARIPOSA-2. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Amivantamab in Kombination mit Lazertinib, Carboplatin und Pemetrexed (Arm A) sowie Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed (Arm B) verglichen werden. Maßgeblich für diese Nutzenbewertung ist Arm C. Die Studie wird seit November 2021 in 247 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika und Asien durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation sowie mit einem ECOG-PS 0–1 eingeschlossen. Die Patientinnen und

Patienten mussten eine Krankheitsprogression unter mindestens einer vorherigen Therapielinie, einschließlich eines Tyrosinkinase-Inhibitors, aufweisen.

Insgesamt wurden 131 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) und 263 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed (Arm B) randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren asiatische Herkunft (Ja oder Nein), Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja oder Nein) und Osimertinib-Therapielinie (Erstlinie oder Zweitlinie).

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

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt vom 26.04.2024 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte Interimsanalyse nach 300 Todesfällen.

Bewertung:

Die Daten der Studie MARIPOSA-2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Im Vergleichsarm (Arm B) wurden Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a (ECOG-PS 0–1). Demgegenüber entspricht die Chemotherapie in Arm B zwar der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b (ECOG-PS 2), in die Studie MARIPOSA-2 wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0–1 eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

In der Gesamtschau liegen daher keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ermöglichen. Der Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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 Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Der pharmazeutische Unternehmer legte Ergebnisse der Phase-III-Studie MARIPOSA-2 vor, in der Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed (Arm B) verglichen wurde.

Patientengruppe a

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel bestimmt. Im Vergleichsarm der Studie MARIPOSA-2 wurden Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a (ECOG PS 0–1). Es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientengruppe b

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA verschiedene Chemotherapie(-Kombinationen) bestimmt. Die Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed im Vergleichsarm der Studie MARIPOSA-2 entspricht zwar der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b (ECOG-PS 2), jedoch wurden in die Studie nur Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 eingeschlossen. Es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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).

1. Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2020 (56 690 Patientinnen und Patienten)³ 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 mehrere Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt.
2. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %^{4, 5} (41 724 bis 47 393 Patientinnen und Patienten).
3. Davon befinden sich 46,6 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV⁶. Von den übrigen 53,4 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIB befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV⁷. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %⁸. In der Summe beträgt die Anzahl 32 274 bis 36 659 Patientinnen und Patienten.
4. Eine systemische Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle⁴ durchgeführt (24 818 bis 35 229 Patientinnen und Patienten).

³ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023

⁴ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 798. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. 2019.

⁶ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023

⁷ 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 längstmöglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

⁸ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023

5. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation liegt bei 10,3 % bis 14,1 %⁹ (2 556 bis 4 967 Patientinnen und Patienten).
 - a. Von diesen weisen 41,7 % bis 61,9 % eine Exon-19-Deletion auf (1 066 bis 3 075 Patientinnen und Patienten). Davon erhalten 10,5 % Afatinib in der Erstlinientherapie (112 bis 323 Patientinnen und Patienten), 71,2 % davon erhalten eine Zweitlinientherapie (80 bis 230 Patientinnen und Patienten). Von diesen wiederum weisen 65,6 % keine T790M-Mutation auf (52 bis 151 Patientinnen und Patienten).^{10, 11, 12, 13}
 - b. Weitere 89,5 % der Patienten mit Exon-19-Deletion erhalten Osimertinib als Erstlinientherapie (954 bis 2 752 Patientinnen und Patienten).¹⁰
 - c. Schließlich weisen 27,3 % bis 31,7 % der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation eine Exon-21-L858R-Substitutionsmutation auf (698 bis 1 575 Patientinnen und Patienten). Von diesen erhalten 100 % Osimertinib als Erstlinientherapie.^{10, 12}
 - d. Von den mit Osimertinib vorbehandelten Patientinnen und Patienten erhalten 64,9 % bis 77,2 % eine Zweitlinientherapie (1 072 bis 3 340 Patientinnen und Patienten).^{14, 15, 16}
6. Hieraus ergeben sich in Summe 1 124 bis 3 491 Patientinnen und Patienten.
7. Von diesen weisen 77,2 % einen ECOG-PS 0–1 auf (868 bis 2 695 Patientinnen und Patienten), 22,8 % weisen einen ECOG-PS ≥ 2 auf (256 bis 796 Patientinnen und Patienten).¹⁰
8. Bei einem Anteil von 87,28 % Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung¹⁷ ergeben sich in der Zielpopulation circa 760 bis 2 350 Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0–1 und circa 225 bis 695 Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 .

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: 3. Juli 2025):

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

⁹ Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib, 29.09.2021

¹⁰ AIO Studien. CRISP Interim analysis: NSCLC stage IV, IIIB/C palliative. Database cut 30.09.2023. 2023.

¹¹ Gahr S, Stoehr R, Geissinger E et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. Br J Cancer 2013; 109(7): 1821-1828. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.511>.

¹² Faehling M, Schwenk B, Kramberg S et al. Oncogenic driver mutations, treatment, and EGFR-TKI resistance in a Caucasian population with non-small cell lung cancer: survival in clinical practice. Oncotarget 2017; 8(44): 77897-77914. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20857>.

¹³ Park K, Bennouna J, Boyer M et al. Sequencing of therapy following first-line afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2019; 132: 126-131. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.04.014>.

¹⁴ Johnson & Johnson. Zusatzanalysen zur Studie MARIPOSA. 2024.

¹⁵ Planchard D, Janne PA, Cheng Y et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2023; 389(21): 1935-1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434>.

¹⁶ Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382(1): 41-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.

¹⁷ Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Oktober 2024. 2024.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Amivantamab 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.

2.4 Therapiekosten

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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 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.

Für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed werden die in der Zulassungsstudie MARIPOSA-2 eingesetzten Dosierungsschemata herangezogen.

Die Berechnung der Dosierung von Carboplatin als Bestandteil der Kombinationstherapie des zu bewertenden Arzneimittels (Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed) erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion anhand der Cockcroft-Gault-Gleichung, wobei Durchschnittswerte für Alter (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)¹⁸, Größe (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm)¹⁹, Gewicht (Frauen: 69,2 kg, Männer: 85,8 kg)¹⁹, und mittlere Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,90 mg/dl)²⁰ für Frauen und Männer in Deutschland im Jahr 2021 herangezogen werden.

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg) und Männer (AUC 5 = 764,5 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5 = 700,8 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

Für Carboplatin als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² KOF (Körperoberfläche) bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

Bei Gabe von subkutan appliziertem Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab zunächst in einer vier oder sechs Zyklen andauernden

¹⁸ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

¹⁹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

²⁰ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 05.05.2025]

Induktionsphase in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin alle drei Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsphase in Kombination mit Bevacizumab alle drei Wochen verabreicht.

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)¹⁹. Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

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.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1

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 Carboplatin und Pemetrexed				
Amivantamab	<u>Woche 1 bis 4:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Ab Woche 7:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	19,4	<u>Woche 1 bis 4:</u> 4 <u>Ab Woche 7:</u> 1	19,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

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 Carboplatin und Pemetrexed				
Amivantamab	<u>Woche 1 bis 4:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Ab Woche 7:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	19,4	<u>Woche 1 bis 4:</u> 4 <u>Ab Woche 7:</u> 1	19,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed					
Amivantamab	Woche 1 Tag 1: 350 mg	Woche 1 Tag 1: 350 mg	Woche 1 Tag 1: 1 x 350 mg	19,4	93 x 350 mg
	Woche 1 Tag 2: 1 050 mg	Woche 1 Tag 2: 1 050 mg	Woche 1 Tag 2: 3 x 350 mg		
	Woche 2 – 4 1 400 mg	Woche 2 – 4 1 400 mg	Woche 2 – 4 4 x 350 mg		
	Ab Woche 7: 1 750 mg	Ab Woche 7: 1 750 mg	Ab Woche 7: 5 x 350 mg		
Carboplatin	AUC 5 = 700,8 mg	700,8 mg	1 x 150 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 17,4 x 600 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1 875 mg – 6,0 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	2 x 400 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 400 mg – 12,0 x 400 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	4,0 – 6,0	12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 450 mg + 8,0 x 50 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
					12,0 x 450 mg + 12,0 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 150 mg + 12,0 x 100 mg
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	2 x 400 mg	11,4 – 13,4	22,8 x 400 mg – 26,8 x 400 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed					
Amivantamab	<u>Woche 1</u> Tag 1: 350 mg	<u>Woche 1</u> Tag 1: 350 mg	<u>Woche 1</u> Tag 1: 1 x 350 mg	19,4	93 x 350 mg
	<u>Woche 1</u> Tag 2: 1 050 mg	<u>Woche 1</u> Tag 2: 1 050 mg	<u>Woche 1</u> Tag 2: 3 x 350 mg		
	<u>Woche 2 – 4</u> 1 400 mg	<u>Woche 2 – 4</u> 1 400 mg	<u>Woche 2 – 4</u> 4 x 350 mg		
	<u>Ab Woche 7:</u> 1 750 mg	<u>Ab Woche 7:</u> 1 750 mg	<u>Ab Woche 7:</u> 5 x 350 mg		
Carboplatin	AUC 5 = 700,8 mg	700,8 mg	1 x 150 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 17,4 x 600 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie					
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 34,8 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	34,8	69,6 x 200 mg + 69,6 x 1 000 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg – 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	500 mg/m ² = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 34,8 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)					
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	39,0	78 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² – 30 mg/m ² = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg – 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 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:

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1

und

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab 350 mg	1 IFK	1 847,18 €	1,77 €	102,20 €	1 743,21 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,04 €	1,77 €	3,40 €	77,87 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1 875 mg	1 ILO	4 129,23 €	1,77 €	232,53 €	3 894,93 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	671,80 €	1,77 €	36,57 €	633,46 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,27 €	1,77 €	10,30 €	216,20 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,70 €	1,77 €	1,11 €	31,82 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	1,77 €	23,94 €	490,07 €
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	28,85 €	1,77 €	0,83 €	26,25 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	1,77 €	19,84 €	407,75 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	1,77 €	13,20 €	274,50 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,54 €	1,77 €	19,80 €	406,97 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Tab: 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							
Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed							
Dexamethason ²¹ 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 €	19,4	136,19 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{21,22}	20 TAB x 500 mg 10 TAB x 1 000 mg	3,47 € 3,32 €	0,17 € 0,17 €	0,15 € 0,14 €	3,15 € 3,01 €	19,4	3,06 € – 5,84 €
Pemetrexed							
17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed							
Dexamethason 2 x 4 mg ²¹	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure ²³ 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €	365,0	53,80 € – 107,60 €
Vitamin B12 ²¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Paclitaxel							
4 - 6 Zyklen Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin							
Dexamethason ²¹ 2 x 20 mg p.o.	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	4 – 6	30,65 €
	20 x 20 mg TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €		– 52,32 €

²¹ Festbetrag

²² 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.

²³ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

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
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4 – 6	35,10 € – 52,65 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	4 – 6	19,37 € – 38,74 €
Paclitaxel							
17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen							
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie							
Dexamethason ²¹ 2 x 20 mg p.o.	50 x 20 mg TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	17,4	81,51 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	17,4	122,15 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	17,4	67,41 €
Pemetrexed							
17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen							
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie							
Dexamethason ²¹ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure ²³ 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €	365,0	53,80 € – 107,60 €
Vitamin B12 ²¹ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung; AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

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.

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:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

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

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

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

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 13. August 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.

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	13. August 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
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

5. Beschluss



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)

Amivantamab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R), vorbehandelt, Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed)

Vom 17. Juli 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. August 2025 (BAnz AT 11.09.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Amivantamab gemäß dem Beschluss vom 17. Juli 2025 zu dem Anwendungsgebiet: „Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R), Kombination mit Lazertinib“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Amivantamab

Beschluss vom: 17. Juli 2025

In Kraft getreten am: 17. Juli 2025

BAnz AT 23.09.2025 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2024):

Rybrevant ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Juli 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0-1

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0-1

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-09), sofern nicht anders indiziert.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

Ø: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0-1

circa 760 bis 2 350 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

circa 225 bis 695 Patientinnen und Patienten

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: 3. Juli 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Amivantamab 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0-1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	
Amivantamab	162 118,53 €
Carboplatin	6 319,68 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Gesamt (Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed)	187 059,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	288,35 € – 344,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab	15 579,72 € – 23 369,58 €
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	5 067,68 € – 7 601,52 € oder 7 601,52 € – 11 402,28 €
Carboplatin	1 984,16 € – 2 976,24 €
Paclitaxel	3 823,88 € – 5 735,82 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 402,20 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 192,06 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	14 442,89 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 16 976,73 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie) oder 21 664,33 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 25 465,09 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Bevacizumab-Dosierungsschemata)	<u>Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab:</u> 95 624,23 € – 98 528,25 € (4 - 6 Induktionszyklen) oder <u>Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab:</u> 106 646,43 € – 109 550,45 € (4 - 6 Induktionszyklen)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed					
Amivantamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	19,4	1 940 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin					
Induktionstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Erhaltungstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	11,4	1 140 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
	parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern			– 13,4	– 1 340 €

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed	
Amivantamab	162 118,53 €
Carboplatin	6 319,68 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed)	187 059,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	288,35 € – 344,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie	
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	8 631,10 €
Docetaxel	8 527,22 €
Gesamt (Carboplatin + Docetaxel)	17 158,32 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	8 631,10 €
Gemcitabin	8 088,22 €
Gesamt (Carboplatin + Gemcitabin)	16 719,32 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	8 631,10 €
Paclitaxel	16 633,88 €
Gesamt (Carboplatin + Paclitaxel)	25 264,98 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	271,07 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	8 631,10 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Gesamt (Carboplatin + Pemetrexed)	27 252,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 188,19 €
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	8 631,10 €
Vinorelbin	5 016,77 € – 6 263,31 €
Gesamt (Carboplatin + Vinorelbin)	13 647,87 € – 14 894,41 €
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	
Carboplatin	8 631,10 €
nab-Paclitaxel	42 569,10 €
Gesamt (Carboplatin + nab-Paclitaxel)	51 200,20 €
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)	
Gemcitabin	7 016,88 €
Vinorelbin	7 510,74 € – 9 376,96 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Juli 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed					
Amivantamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	19,4	1 940 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	52,2	5 220 €
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)					
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	39,0	3 900 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	52,1	5 210 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0-1
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Juli 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.09.2025 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2025&edition=BAnz+AT+23.09.2025>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Januar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Amivantamab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amivantamab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Exon



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Amivantamab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Exon19-Deletionen oder Exon 21-Substitutionsmutationen (L858R), vorbehandelt, Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Amivantamab
- **Handelsname:** Rybrevant
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-01-D-1160

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt. (Stand: 01.10.2024)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 415,93 kB)

Modul 2

(PDF 526,46 kB)

Modul 3

(PDF 1,47 MB)

Modul 4

(PDF 1,38 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1129/>

02.05.2025 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,34 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Amivantamab (Rybrevant)

Rybrevant ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0-1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed:

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel

b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed:

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

- – Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

Stand der Information: August 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 757,46 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1129/>

02.05.2025 - Seite 2 von 5

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2025
 - Mündliche Anhörung: 10.06.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Amivantamab - 2025-02-01-D-1160*. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.06.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.06.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.01.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juni 2025 um 10:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Amivantamab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Johnson & Johnson/ Janssen-Cilag GmbH	19.05.2025
Amgen GmbH	19.05.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.05.2025
Taiho Oncology Europe GmbH	22.05.2025
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	23.05.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2025
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie*	26.05.2025

* verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Johnson & Johnson						
Hr. Dr. Kütting	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Kerßenboom	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Meißner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Fr. Glas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Siegmeier	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Aslan Cavusoglu	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Taiho Oncology Europe GmbH						
Hr. Dr. Harlin	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Stindt	ja	ja	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DGHO; DGP						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Fr. Dr. Gütz	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. PD Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH						
Fr. Schieber	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Steinbach-Büchert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Boehringer Ingelheim International GmbH						
Fr. Dr. Becker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Schönstein	ja	ja	nein	ja	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Hecker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Böllinger	ja	ja	ja	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Fr. Steffens	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Glinzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	19. Mai 2025
Stellungnahme zu	Amivantamab (Rybrevant®) IQWiG-Bericht – Nr. 1989 Projekt: A25-09 Version: 1.0 Stand: 28.04.2025 Veröffentlichung: 02.05.2025
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Johnson & Johnson nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 2. Mai 2025 zum Wirkstoff Amivantamab, indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) (Vorgangsnummer: D-1160). Johnson & Johnson nimmt dabei zu folgenden Punkten Stellung: 1. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Kontext der aktualisierten Leitlinie 2. Daten der Studie MARIPOSA-2 zeigen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Chemotherapie-Kombination 3. Eignung und Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ 4. Auswertungen der Unerwünschten Ereignisse im Kontext der Erfassung von infusionsbedingten Reaktionen (IRR)	Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 10	1. Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Kontext der aktualisierten Leitlinie Zitat aus der Nutzenbewertung: <i>„Abweichend vom G-BA definiert der pU 3 Fragestellungen, von denen 2 weitgehend die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen des G-BA abbilden. Die 3., zusätzliche Fragestellung des pU umfasst Patientinnen und Patienten, die eine T790M Mutation aufweisen, nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors der 1. oder 2. Generation. Der pU benennt für diese Fragestellung Osimertinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und umfasst die beiden in Tabelle 4 beschriebenen Fragestellungen. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</i>	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 4 ff.:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: c) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed: – Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel d) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed:

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Für das gegenständliche Nutzenbewertungsverfahren zu Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-TKI, definiert der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) identisch zu seiner Benennung der zVT im Rahmen der stattgefundenen Beratungsanforderung 2023-B-265. Unter Berücksichtigung der durch den G-BA definierten zVT führt das IQWiG an, dass die Studie MARIPOSA-2 keinen Vergleich gegenüber der definierten zVT erlaubt und kommt damit zu dem gleichen Schluss wie Johnson & Johnson im Rahmen des Nutzendossiers. Die S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms wurde nach Einreichung der Nutzendossiers im Januar 2025 und vor Veröffentlichung der IQWiG Nutzenbewertungen im April 2025 als Version 4.0 aktualisiert (1). Die für das zugelassene Anwendungsgebiet von Amivantamab relevanten, aktualisierten Empfehlungen sind in Tabelle 1 aufgelistet:	– Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <i>oder</i> – Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> – Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind) <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> 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

I.	Tabelle 1: Relevante Empfehlungen aus der aktualisierten S3-Leitlinie		§ 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.
	Empfehlungsgrad	Empfehlung	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:
	8.120 A Evidenzbasiert	Bei NSCLC Stadium IV mit Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden.	1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
	8.123 EK Konsensbasiert	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte bei EGFR+ NSCLC Stadium IV analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorgegangen werden.	2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
	8.124 EK Konsensbasiert	Nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1 kann • eine Chemotherapie Kombination mit Amivantamab oder • eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab oder • eine Chemotherapie Kombination (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) angeboten werden.	3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
In der Empfehlung 8.120 geben die Autoren der Leitlinie eine Therapieempfehlung für Patienten mit einer T790 Mutation, wobei es sich um die einzige Empfehlung mit dem Grad ‚Evidenzbasiert‘ handelt. Die Berücksichtigung der Patienten mit einer T790 Mutation hat Johnson und Johnson bereits im Rahmen des Nutzendossiers angeführt. Johnson und Johnson ist weiterhin im Einklang mit der Leitlinie der Meinung, dass Osimertinib für diese Patienten die geeignete zVT darstellt.			4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
Die weiteren relevanten konsensbasierten Empfehlungen (8.123 und 8.124) wurden im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie zu Version 4.0 überarbeitet. In der aktuellen Version der S3-Leitlinie			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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wird das in der Studie MARIPOSA-2 untersuchte Regime aus Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed bereits für Patienten nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib empfohlen. Weiterhin werden neben der Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab auch Chemotherapie-Kombinationen für Patienten mit ECOG 0-1 empfohlen. Aufgrund der Leitlinie sind damit auch Chemotherapie-Kombinationen als Teil der zVT zu betrachten, womit unter Berücksichtigung der aktualisierten S3-Leitlinie die Studie MARIPOSA-2 relevante Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung darstellt. Empfehlungen für Patienten mit ECOG 2 können weiterhin nur indirekt über die Empfehlungen zur Therapie bei Wildtyp-Patienten abgeleitet werden. Hierbei hebt die S3-Leitlinie für die „Systemtherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen und ECOG2 oder ältere Patienten“ hervor, dass ECOG 2 eine heterogene Patientenpopulation umfasst, die z. T. auch noch von Immunchemotherapie-Kombinationen profitieren kann. Die S3-Leitlinie führt an, dass diese Patienten analog zu den Empfehlungen im Kapitel 8.6.3.1 behandelt werden können und verweist damit auf	Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 6. 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.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	die Erstlinientherapie bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen (S3-Leitlinie, S.325) (1). Im Rahmen der S3-Leitlinie wird damit keine eindeutige Unterscheidung mehr zwischen Patienten mit ECOG 0-1 und Patienten mit ECOG 2 vorgenommen (1). Unter Berücksichtigung der aktualisierten S3-Leitlinie erachtet Johnson & Johnson eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im laufenden Verfahren für naheliegend, woraus resultiert, dass die Studie MARIPOSA-2 für die Nutzenbewertung geeignet ist. Johnson und Johnson leitet die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der aktualisierten S3-Leitlinie folgendermaßen her: II. Tabelle 2: Aktualisierte Ableitung der Fragestellungen und der assoziierten zweckmäßigen Vergleichstherapie <table><tr><th>Patientenpopulation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th></tr><tr><td>Fragestellung 1: Erwachsene mit NSCLC und Exon19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation des EGFR, nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines <u>EGFR TKI der</u></td><td> • Osimertinib </td></tr></table>	Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Fragestellung 1: Erwachsene mit NSCLC und Exon19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation des EGFR, nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines <u>EGFR TKI der</u>	• Osimertinib	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Amivantamab die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab und Tislelizumab sowie die Proteinkinase-Inhibitoren Gefitinib und Osimertinib zugelassen. Hierbei wurden Arzneimittel, die explizit für eine molekular stratifizierte Therapie oder zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie zugelassen sind, nicht berücksichtigt. Dem liegt zugrunde, dass davon ausgegangen wird, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt und dass es sich beim EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt. Daher wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.
Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fragestellung 1: Erwachsene mit NSCLC und Exon19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation des EGFR, nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines <u>EGFR TKI der</u>	• Osimertinib					

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ersten oder zweiten Generation und die eine T790M Mutation aufweisen Fragestellung 2: Erwachsene mit NSCLC und Exon19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation des EGFR, nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR TKI der ersten oder zweiten Generation und die <u>keine T790M Mutation aufweisen oder nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR TKI der dritten Generation</u> • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel Anlage I • <u>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie oder</u> • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)	zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Atezolizumab: Beschlüsse vom 02.04.2020 und 16.03.2018 – Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019 – Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015 – Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019, 19.10.2017 und 15.09.2016 – Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020 – Tislelizumab: Beschluss vom 18.06.2025 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Folgerichtig liegt für die Fragestellung 2 mit der Studie MARIPOSA-2 geeignete, randomisierte und kontrollierte Evidenz der Intervention gegenüber einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien vor, wenn die zVT im Verfahren angepasst wird. Die Nutzenbewertung und Beschlussfassung im laufenden Verfahren kann somit auf Grundlage der mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Daten der Studie MARIPOSA-2 vorgenommen werden.	– 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. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften).

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS, METex14, NTRK, ROS1 oder RET gerichtet in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt. Ferner handelt es sich bei dem EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. Basierend auf der vorliegenden Evidenz, insbesondere unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹, sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in zwei Patientengruppen in Abhängigkeit des ECOG-Performance Status (ECOG-PS) zu unterteilen. a) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 Entsprechend der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹ stellt für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 eine Immunchemotherapie, insbesondere mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, einen etablierten Standard dar. Diese Immunchemotherapie wird auch von den Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung als Therapieoption, neben einer Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed, empfohlen. In der Nutzenbewertung wurde für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin kein Zusatznutzen festgestellt, da keine

¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am 20.06.2025

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geeigneten Studiendaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (Beschluss des G-BA vom 2. April 2020). Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende Indikation nur einen Teilbereich des Anwendungsgebietes darstellt, welches Gegenstand dieser Nutzenbewertung war. Neben der Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, welche jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 in Betracht kommt, ist bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation bis auf Tislelizumab keine weitere Immuncheckpoint-Inhibitor-Mono- oder -Kombinationstherapie nach platinbasierter Therapie und zielgerichteter Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor zugelassen. Bei Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 15.09.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab (Monotherapie) für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 Laut den Leitlinien stellt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) eine etablierte und empfohlene Behandlungsoption dar. Die Fachgesellschaften empfehlen in ihrer schriftlichen Äußerung eine Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch im „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind beide Platinderivate als äquieffektiv zu betrachten. Die Wahl orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Der G-BA sieht es aufgrund der erhöhten Toxizität von Cisplatin als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, kommt entsprechend der vorliegenden Evidenz eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht. In der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie in der deutschen Krebsgesellschaft (AIO) zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde ausgeführt, dass bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation eine Therapie gemäß dem IMpower150 Regime mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin oder eine Therapie mit Pemetrexed und Platin eingeleitet werden. In der Gesamtschau wird vom G-BA für Patientengruppe a (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientengruppe b (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) werden Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, die Mono-Chemotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. 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. Daten der MARIPOSA-2 zeigen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Chemotherapie-Kombination Anmerkung Johnson & Johnson reicht im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme vollständig alle nutzenbewertungsrelevanten Daten und Informationen zur Studie MARIPOSA-2 ein (2).	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8 ff.:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Amivantamab wie folgt bewertet: c) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach</u>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	Tabelle 3 listet die signifikanten und patientenrelevanten Endpunkte der Studie MARIPOSA-2 zur Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed. III. Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie MARIPOSA-2 <table><tr><td>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MARIPOSA-2 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin und Pemetrexed 2. Interimsanalyse, 26.04.2024</td></tr><tr><td>Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert ^a</td></tr><tr><td>Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</td></tr><tr><td>Mortalität</td></tr><tr><td>Gesamtüberleben</td></tr><tr><td>17,7 Monate vs. 15,3 Monate HR: 0,73 [0,54; 0,98] p=0,0395</td></tr><tr><td>Morbidität</td></tr></table>	Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MARIPOSA-2 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin und Pemetrexed 2. Interimsanalyse, 26.04.2024	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert ^a	Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	Mortalität	Gesamtüberleben	17,7 Monate vs. 15,3 Monate HR: 0,73 [0,54; 0,98] p=0,0395	Morbidität	<u>Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier keine direkt vergleichenden Studien von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie MARIPOSA-2. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Amivantamab in Kombination mit Lazertinib,
Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MARIPOSA-2 Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed vs. Carboplatin und Pemetrexed 2. Interimsanalyse, 26.04.2024									
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert ^a									
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen									
Mortalität									
Gesamtüberleben									
17,7 Monate vs. 15,3 Monate HR: 0,73 [0,54; 0,98] p=0,0395									
Morbidität									

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table><tr><td>Zeit bis zur symptomatischen Progression</td></tr><tr><td>Hauptanalyse (Zensierung bei Tod): HR: 0,75 [0,50; 1,12] p=0, 0,1626</td></tr><tr><td>Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis): HR: 0,73 [0,55; 0,96] p=0,0259</td></tr><tr><td>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte</td></tr><tr><td>Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.</td></tr><tr><td>NSCLC-SAQ Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 0,6 (Einzel-Items); >= Schwellenwert 3 (Gesamtscore)</td></tr><tr><td>NSCLC-SAQ Gesamtscore: HR: 0,60 [0,42; 0,86] p=0,0049</td></tr><tr><td>PROMIS-PF-8c Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 6,9</td></tr><tr><td>Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.</td></tr><tr><td>EQ-5D VAS Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 15</td></tr><tr><td>Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.</td></tr><tr><td>PGIS Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 1</td></tr></table>	Zeit bis zur symptomatischen Progression	Hauptanalyse (Zensierung bei Tod): HR: 0,75 [0,50; 1,12] p=0, 0,1626	Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis): HR: 0,73 [0,55; 0,96] p=0,0259	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.	NSCLC-SAQ Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 0,6 (Einzel-Items); >= Schwellenwert 3 (Gesamtscore)	NSCLC-SAQ Gesamtscore: HR: 0,60 [0,42; 0,86] p=0,0049	PROMIS-PF-8c Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 6,9	Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.	EQ-5D VAS Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 15	Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.	PGIS Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 1	Carboplatin und Pemetrexed (Arm A) sowie Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed (Arm B) verglichen werden. Maßgeblich für diese Nutzenbewertung ist Arm C. Die Studie wird seit November 2021 in 247 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika und Asien durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation sowie mit einem ECOG-PS 0–1 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten eine Krankheitsprogression unter mindestens einer vorherigen Therapielinie, einschließlich eines Tyrosinkinase-Inhibitors, aufweisen. Insgesamt wurden 131 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) und 263 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed (Arm B) randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren asiatische Herkunft (Ja oder Nein), Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja oder Nein) und Osimertinib-Therapielinie (Erstlinie oder Zweitlinie).
Zeit bis zur symptomatischen Progression														
Hauptanalyse (Zensierung bei Tod): HR: 0,75 [0,50; 1,12] p=0, 0,1626														
Sensitivitätsanalyse (Tod als Ereignis): HR: 0,73 [0,55; 0,96] p=0,0259														
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte														
Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.														
NSCLC-SAQ Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 0,6 (Einzel-Items); >= Schwellenwert 3 (Gesamtscore)														
NSCLC-SAQ Gesamtscore: HR: 0,60 [0,42; 0,86] p=0,0049														
PROMIS-PF-8c Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 6,9														
Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.														
EQ-5D VAS Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 15														
Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.														
PGIS Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= Schwellenwert 1														

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<table><tr><td>Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.</td></tr><tr><td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td></tr><tr><td>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</td></tr><tr><td>Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte</td></tr><tr><td>Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.</td></tr><tr><td>Verträglichkeit</td></tr><tr><td>Jegliche Unerwünschte Ereignisse</td></tr><tr><td>HR: 1,96 [1,56; 2,48] p<0,0001</td></tr><tr><td>Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3</td></tr><tr><td>HR: 1,78 [1,36; 2,33] p<0,0001</td></tr><tr><td>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</td></tr><tr><td>HR: 1,28 [0,86; 1,90] p=0,2316</td></tr><tr><td>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)</td></tr><tr><td>HR: 2,91 [1,53; 5,52] p=0,0011</td></tr><tr><td>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</td></tr><tr><td>7 vs. 0 Ereignisse</td></tr></table>	Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte	Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.	Verträglichkeit	Jegliche Unerwünschte Ereignisse	HR: 1,96 [1,56; 2,48] p<0,0001	Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3	HR: 1,78 [1,36; 2,33] p<0,0001	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	HR: 1,28 [0,86; 1,90] p=0,2316	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)	HR: 2,91 [1,53; 5,52] p=0,0011	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)	7 vs. 0 Ereignisse	Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt vom 26.04.2024 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte Interimsanalyse nach 300 Todesfällen. Bewertung: Die Daten der Studie MARIPOSA-2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Im Vergleichsarm (Arm B) wurden Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a (ECOG-PS 0–1). Demgegenüber entspricht die Chemotherapie in Arm B zwar der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b (ECOG-PS 2), in die Studie MARIPOSA-2 wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0–1 eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.
Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.																		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen																		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung >= MCID 10 Punkte																		
Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.																		
Verträglichkeit																		
Jegliche Unerwünschte Ereignisse																		
HR: 1,96 [1,56; 2,48] p<0,0001																		
Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3																		
HR: 1,78 [1,36; 2,33] p<0,0001																		
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse																		
HR: 1,28 [0,86; 1,90] p=0,2316																		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (>=1 Therapiekomponente)																		
HR: 2,91 [1,53; 5,52] p=0,0011																		
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)																		
7 vs. 0 Ereignisse																		

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table><tr><td>UE von besonderem Interesse</td></tr><tr><td>Hautausschlag Schwere UE CTCAE-Grad >=3: 17 vs. 0 Ereignisse Infusionsbedingte Reaktionen Schwere UE CTCAE-Grad >=3: 8 vs. 0 Ereignisse Für die UE von besonderen Interesse Interstitielle Lungenerkrankung und Venöse thromboembolische Ereignisse liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf Ebene der jeglichen, schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor.</td></tr><tr><td>Sonstige statistisch signifikante SOC und PT</td></tr><tr><td>Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3</td></tr><tr><td>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC): HR: 1,95 [1,41; 2,69] p<0,0001</td></tr><tr><td>Neutropenie (PT): HR: 2,39 [1,65; 3,46] p<0,0001</td></tr><tr><td>Leukopenie (PT): HR: 2,26 [1,28; 3,98] p=0,0047</td></tr><tr><td>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC): HR: 2,14 [1,04; 4,40] p=0,0386</td></tr><tr><td>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC): 17 vs. 0 Ereignisse</td></tr></table>	UE von besonderem Interesse	Hautausschlag Schwere UE CTCAE-Grad >=3: 17 vs. 0 Ereignisse Infusionsbedingte Reaktionen Schwere UE CTCAE-Grad >=3: 8 vs. 0 Ereignisse Für die UE von besonderen Interesse Interstitielle Lungenerkrankung und Venöse thromboembolische Ereignisse liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf Ebene der jeglichen, schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor.	Sonstige statistisch signifikante SOC und PT	Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC): HR: 1,95 [1,41; 2,69] p<0,0001	Neutropenie (PT): HR: 2,39 [1,65; 3,46] p<0,0001	Leukopenie (PT): HR: 2,26 [1,28; 3,98] p=0,0047	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC): HR: 2,14 [1,04; 4,40] p=0,0386	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC): 17 vs. 0 Ereignisse	In der Gesamtschau liegen daher keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ermöglichen. Der Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
UE von besonderem Interesse											
Hautausschlag Schwere UE CTCAE-Grad >=3: 17 vs. 0 Ereignisse Infusionsbedingte Reaktionen Schwere UE CTCAE-Grad >=3: 8 vs. 0 Ereignisse Für die UE von besonderen Interesse Interstitielle Lungenerkrankung und Venöse thromboembolische Ereignisse liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf Ebene der jeglichen, schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor.											
Sonstige statistisch signifikante SOC und PT											
Schwere Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad >=3											
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC): HR: 1,95 [1,41; 2,69] p<0,0001											
Neutropenie (PT): HR: 2,39 [1,65; 3,46] p<0,0001											
Leukopenie (PT): HR: 2,26 [1,28; 3,98] p=0,0047											
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC): HR: 2,14 [1,04; 4,40] p=0,0386											
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC): 17 vs. 0 Ereignisse											

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	<table><tr><td>Ausschlag (PT): 10 vs. 0 Ereignisse</td></tr><tr><td>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC): HR: 3,51 [1,21; 10,15] p=0,0204</td></tr><tr><td>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC): HR: 7,30 [1,55; 34,36] p=0,0119</td></tr><tr><td>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT): 8 vs. 0 Ereignisse</td></tr><tr><td>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</td></tr><tr><td>Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.</td></tr><tr><td>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells für die Gesamtpopulation (Stratifiktionsfaktoren sind asiatische Herkunft [Ja, Nein], Hirnmetastasen in der Anamnese [Ja, Nein] und Osimertinib Therapielinie [Erstlinie, Zweitlinie]) und eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells für die Subgruppenanalysen mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Quelle: (3) Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NA: Nicht verfügbar, NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire, PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function</td></tr></table>	Ausschlag (PT): 10 vs. 0 Ereignisse	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC): HR: 3,51 [1,21; 10,15] p=0,0204	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC): HR: 7,30 [1,55; 34,36] p=0,0119	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT): 8 vs. 0 Ereignisse	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.	a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells für die Gesamtpopulation (Stratifiktionsfaktoren sind asiatische Herkunft [Ja, Nein], Hirnmetastasen in der Anamnese [Ja, Nein] und Osimertinib Therapielinie [Erstlinie, Zweitlinie]) und eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells für die Subgruppenanalysen mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Quelle: (3) Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NA: Nicht verfügbar, NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire, PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function	
Ausschlag (PT): 10 vs. 0 Ereignisse									
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC): HR: 3,51 [1,21; 10,15] p=0,0204									
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC): HR: 7,30 [1,55; 34,36] p=0,0119									
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT): 8 vs. 0 Ereignisse									
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse									
Es liegen keine signifikanten Ergebnisse vor.									
a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells für die Gesamtpopulation (Stratifiktionsfaktoren sind asiatische Herkunft [Ja, Nein], Hirnmetastasen in der Anamnese [Ja, Nein] und Osimertinib Therapielinie [Erstlinie, Zweitlinie]) und eines unstratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells für die Subgruppenanalysen mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed an. Quelle: (3) Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions Visual Analogue Scale, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NA: Nicht verfügbar, NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire, PROMIS-PF-8c: Patient Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function									

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Short Form 8c, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschte Ereignisse Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß <u>Mortalität</u> Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom befinden sich in einem palliativen Stadium. Mindestens ein Viertel der Patienten verstirbt vor Erreichen der zweiten Therapielinie (4, 5). Für die Zweitlinientherapie besteht ein hoher Bedarf an wirksamen und zielgerichteten Therapien, der durch Amivantamab gedeckt werden kann. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie MARIPOSA-2 auf Basis der 2. Interimsanalyse durch Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einem Hazard Ratio von 0,73 (95%-KI [0,54; 0,98] p=0,0395). Bei einer medianen Beobachtungszeit von 18,1 Monaten waren insgesamt 65 (49,6%) Todesfälle im Interventionsarm mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sowie 143 (54,4%) Todesfälle im Kontrollarm unter Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed zu	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 17,7 Monate und im Kontrollarm 15,3 Monate. <u>Morbidität</u> Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression ein primäres Therapieziel bei der Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms. Der Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression erfasst im Erkrankungsverlauf absehbar auftretende, für die Patienten mit hohem Leidensdruck assoziierte relevante Symptome sowie symptomatische Komplikationen. Im Rahmen dieser Stellungnahme wird für die Studie MARIPOSA-2 berichtet, welche Ereignisse in den kombinierten Endpunkt eingehen (siehe Punkt 3). Die Zeit bis zur symptomatischen Progression stellt für Patienten die Zeit dar, in der sie sich in einer stabilen Phase der Erkrankung befinden, bevor sich die Symptome des Lungenkarzinoms so bedeutend verschlechtern, dass der Einsatz von weiteren Interventionen oder eine Anpassung der Therapie erforderlich ist.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Hauptanalyse der Zeit bis zur symptomatischen Progression (Zensierung bei Tod) zeigt sich zur 2. Interimsanalyse ein HR von 0,75 (95% KI [0,50; 1,12] p=0,01626). Für die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur symptomatischen Progression (Tod als Ereignis) zeigt sich unter Berücksichtigung der stärkeren Power ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin mit einem zu der Hauptanalyse konsistenten Hazard Ratio von 0,73 (95%-KI [0,55; 0,96]; p=0,0259). In den patientenberichteten Endpunkten zeigt sich in der Gesamtskala des krankheitsspezifischen Instrumentes NSCLC-SAQ, welches die Hauptsymptomatik des NSCLC abdeckt, ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Mit einem HR von 0,60 (95% KI [0,42; 0,86] p=0,0049) führt Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zu einer deutlichen Abschwächung schwerer krankheitsspezifischer Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Im Rahmen der detaillierten Auswertungen der Zeit bis zur symptomatischen Progression zeigt sich zudem, dass die Kombination mit Amivantamab das Auftreten von patientenrelevanten Symptomen, wie z. B. Dyspnoe, Tumorschmerz	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder Krampfanfälle, effektiv verringern kann (siehe Tabelle 19 in (2)).Dyspnoe, Tumorschmerz oder Krampfanfälle, effektiv verringern kann (siehe Tabelle 19 in (2)). In der Nutzenkategorie Morbidität demonstriert die vorliegende Evidenz angesichts der bedeutenden Verzögerung von schwerwiegenden Symptomen, die sich neben den patientenberichteten Endpunkten im NSCLC-SAQ auch in der Sensitivitätsanalyse zur Zeit bis zur symptomatischen Progression widerspiegelt, eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Unter Berücksichtigung der verkürzten Überlebenszeit hat die Verhinderung von Symptomen der Erkrankung, die mit einem hohen Leidensdruck assoziiert sind, für die Patienten eine besondere Bedeutung. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Für die patientenberichteten Endpunkte zur Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor. Die	

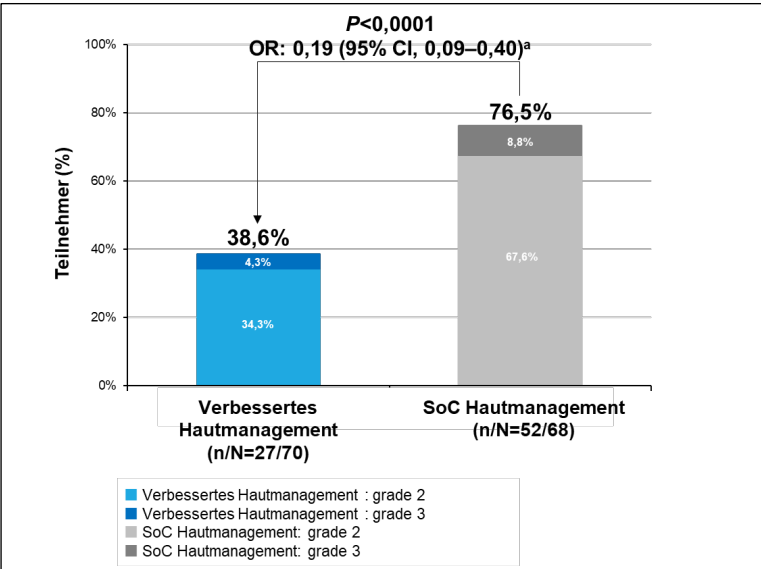
Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität der Patienten kann unter der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin und Pemetrexed aufrechterhalten werden. <u>Verträglichkeit</u> Die in der Studie MARIPOSA-2 aufgetretenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sind im Rahmen der Sicherheitsprofile von Amivantamab, Pemetrexed und Carboplatin bereits bekannt. Nachteile in den schweren UE (Grad ≥ 3) in der Therapie mit Amivantamab sind weitgehend durch die Neutropenien, Leukopenien und den Hautausschlag verursacht. Diese gehäuft auftretenden PT führten in keinem Fall zum Abbruch der gesamten Studienmedikation. Die in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts erfassten Ereignisse sind zum Teil auf die verstärkte EGFR-Blockade durch Amivantamab zurückzuführen und sind durch zusätzliche Maßnahmen behandelbar. Ereignisse aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sind erniedrigte Laborparameter, die auf die durch Amivantamab induzierte MET-Inhibition zurückzuführen sind.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

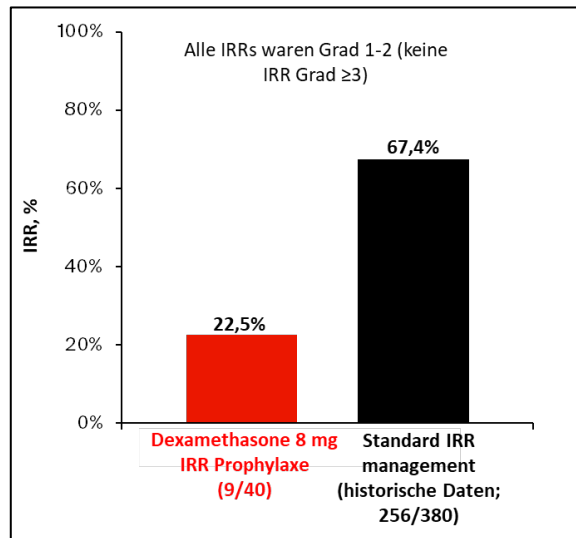
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bereits während der Durchführung der Studie MARIPOSA-2 wurden durch Johnson & Johnson relevante und die Verträglichkeit von Amivantamab verbessernde Maßnahmen des Therapiemanagements identifiziert. Um evidenzbasierte Empfehlungen für die Patienten und behandelnden Ärzte, insbesondere in Bezug auf Hautreaktionen und infusionsbedingte Ereignisse aussprechen zu können, wurden die Studien COCOON und SKIPirr initiiert (6, 7). Im Rahmen der Studie COCOON wurden Maßnahmen zum erweiterten dermatologischen Therapiemanagement zum Umgang mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib untersucht. Das in der COCOON Studie untersuchte Regime umfasst prophylaktische orale Antibiotika, eine nicht komedogene Feuchtigkeitscreme, eine topische Antibiotika Lotion sowie eine antibakterielle Waschlotion und wurde bereits in die Fachinformation von Amivantamab aufgenommen. Die im Rahmen des jährlich stattfindenden ELCC-Kongresses im April 2025 erstmals veröffentlichten Ergebnisse zur Studie COCOON zeigen, dass unter Amivantamab auftretende dermatologische Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 2 in den ersten 12 Wochen durch den Einsatz eines prophylaktischen Hautmanagements insgesamt halbiert werden können (Von 76,5% auf 38,6%).	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insbesondere schwere Ereignisse von CTCAE-Grad 3 werden durch das verbesserte Hautmanagement dabei auf ein Niveau von unter 5% verringert (Von 8,8% zu 4,3%).  IV. Abbildung 1: Ergebnisse des primären Endpunktes der Studie COCOON (6) Neben der grundsätzlichen Verringerung von dermatologischen unerwünschten Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse der Studie	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	COCOON auch, dass dermatologische UEs speziell am Körper (65% Reduktion), an der Kopfhaut (70% Reduktion) und auch in Form von Paronychie, also an der Nagelhaut (25% Reduktion), deutlich verringert werden können (6). Im Rahmen der Studie SKIPPirr konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen, welche bei der intravenösen Gabe von Amivantamab auch in der Studie MARIPOSA-2 noch beobachtet wurden, durch den Einsatz von prophylaktischem Dexamethason effektiv auf 22,5% verringert werden kann. Dabei traten keine IRR mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf und durch den Einsatz des prophylaktischen Dexamethason wurden keine neuen unerwünschten Ereignisse identifiziert (7). Abbildung 2 zeigt die Gegenüberstellung der Ergebnisse aus SKIPPirr und der IRR-Rate ohne prophylaktisches Dexamethason Management.	



V. Abbildung 2: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus SKIPirr und der IRR-Rate ohne prophylaktisches Dexamethason Management
Quelle: (7)

Unter Berücksichtigung der durch Johnson & Johnson zusätzlich generierten Evidenz wurden Empfehlungen zum Therapiemanagement abgeleitet, die bereits im Rahmen der aktuellen Fachinformationen von Amivantamab sowie im Risk-Management-Plan Berücksichtigung finden (8, 9).

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie MARIPOSA-2 zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet. <u>Gesamtschau</u> Durch Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed wird eine statistisch signifikante, moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht. In den patientenberichteten Endpunkten zeigt sich für die Patientinnen und Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung, insbesondere in den krankheitsspezifischen Symptomen des NSCLC-SAQ. Im Rahmen der detaillierten Auswertungen der Zeit bis zur symptomatischen Progression zeigt sich zudem, dass die Kombination mit Amivantamab das Auftreten von patientenrelevanten Symptomen, wie z. B. Dyspnoe, Tumorschmerz oder Krampfanfälle, effektiv verringern kann.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die in der Kategorie der Verträglichkeit beobachteten unerwünschten Ereignisse sind im Rahmen der Sicherheitsprofile von Amivantamab, Pemetrexed und Carboplatin bereits bekannt und zeigen keinen negativen Einfluss auf die in der Studie MARIPOSA-2 gemessenen Lebensqualität. Insbesondere für die in der Studie aufgetretenen Haut- und infusionsbedingten Reaktionen ist in der Versorgungsrealität durch den Einsatz eines prophylaktischen Managements der Haut und einer IRR-Prophylaxe eine deutliche Verbesserung zu erwarten. Unter Berücksichtigung der Aufrechterhaltung der Lebensqualität und der Verbesserung durch das zusätzliche Therapiemanagement führen die Ergebnisse daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens. Insgesamt liegt für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber Carboplatin und Pemetrexed aufgrund der Ergebnisse aus der Studie MARIPOSA-2 ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Eignung und Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ Im Verfahren D-1159 zur frühen Nutzenbewertung diskutiert das IQWiG die Eignung des Endpunktes „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ im Rahmen der Studie MARIPOSA. Die Stellungnahme seitens Johnson & Johnson zu dieser Thematik ist auch im Kontext der Studie MARIPOSA-2 von Relevanz. <u>Anmerkung:</u> In der Studie MARIPOSA-2 wurde die symptomatische Progression auf Basis der symptomatischen lungenkrebsbedingten Ereignisse festgestellt, die einer Intervention zur Kontrolle der Symptomatik oder einer Anpassung der systemischen Krebstherapie erfordern. Die im eCRF als klinische Ereignisse dokumentierten lungenkrebsbedingten Symptome sind die Ereignisse, die in die Auswertung der Einzelkomponenten und in die Auswertung des kombinierten Endpunktes eingehen. Ein Ereignis in der Kaplan-Meier-Auswertung ist also das dokumentierte Symptom selbst. Alle endpunktauslösenden, lungenkrebsbedingten Symptomereignisse sind für sich genommen patientenrelevant und von einer vergleichbaren Schwere.	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine vollständige Auflistung der tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingeflossenen Symptome kann Tabelle 19 in der Anhangs-Referenz (2) entnommen werden. Die dokumentierten lungenkrebsbedingten Symptome sind hier insbesondere tumorbedingtem Schmerz und einer fortschreitenden, metastasierenden Erkrankung in der Lunge und im Hirn sowie systemischen Auswirkungen des Tumors zuzuschreiben. Die in der Studie MARIPOSA-2 implementierte Verknüpfung von Symptomatik mit der Anpassung bzw. Initiierung einer Therapie ist eine Relevanzschwelle, nach der ein symptomatisches Progressionsereignis nur dann erfasst wird und in die Auswertung eingeht, sofern die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert. Damit ist sichergestellt, dass alle auswertungsrelevanten symptomatischen Ereignisse von einer vergleichbaren Schwere sind. Tabelle 20 in (2) zeigt, wie viele der in den kombinierten Endpunkt eingeflossenen Symptome in Verbindung mit einer Anpassung der systemischen Krebstherapie standen (Komponente 1) und wie viele eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erforderten (Komponente 2).	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie durch das IQWiG hervorgehoben, war dieses Vorgehen unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle bereits Grundlage vorangegangener Nutzenbewertungen, in denen die Patientenrelevanz und Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde (10, 11). Insgesamt ist festzuhalten, dass der Endpunkt „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ auch in der Studie MARIPOSA-2 eindeutig patientenrelevante Ereignisse erfasst und die vorliegende Operationalisierung für die Nutzenbewertung geeignet ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Mit der Stellungnahme werden die durch das IQWiG im Rahmen des Verfahrens D-1159 beschriebenen, weiterführenden Informationen vorgelegt, sodass für den Endpunkt „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ von einer hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden kann. Der Endpunkt „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ aus der Studie MARIPOSA-2 ist damit für die Nutzenbewertung geeignet und sollte aus Sicht von Johnson & Johnson für die Ableitung eines Zusatznutzens von Amivantamab in	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed herangezogen werden.	
	4. Auswertungen der Unerwünschten Ereignisse im Kontext der Erfassung von infusionsbedingten Reaktionen (IRR) Anlage II Im Verfahren D-1159 zur frühen Nutzenbewertung diskutiert das IQWiG die Methodik zur Erfassung und Auswertung der infusionsbedingten Reaktionen (IRR) im Rahmen der Studie MARIPOSA. Die Stellungnahme seitens Johnson & Johnson zu dieser Thematik ist auch im Kontext der Studie MARIPOSA-2 von Relevanz. Wie in der Studie MARIPOSA wird die IRR-Auswertung in der Studie MARIPOSA-2 gemäß der im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan präspezifizierten Auswertungsmethodik vorgenommen. Im Studienprotokoll wurde dazu im Einklang mit den Dokumentationsleitlinien des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)</i> festgelegt, dass bei gleichzeitigem Vorliegen	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mehrerer Symptome, die einer einzigen Diagnose untergeordnet werden können, zum Beispiel „Husten, eine laufende Nase und Halsschmerzen“, direkt die übergeordnete Diagnose, in diesem Beispiel „obere Atemwegsinfektion“, als MedDRA-Term für die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse ausgewählt werden sollte (12). Die Dokumentation und Berichterstattung für infusionsbedingte Reaktionen folgen hier demselben Prinzip (13). Demensprechend wurden infusionsbedingte Reaktionen im Interventionsarm der Studie MARIPOSA-2 unter dem nach dem gemäß MedDRA definierten PT „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ (Infusion related reaction, IRR) erfasst und im Rahmen der Auswertung der unerwünschten Ereignisse entsprechend der präspezifizierten Auswertungsmethodik als PT „IRR“ unter Berücksichtigung des jeweiligen Schweregrades berichtet. Den Prüfarzten wurde vorgegeben, bei Auftreten eines infusionsbezogenen Ereignisses das Feld „Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse“ anzukreuzen, welches im Weiteren eine Dokumentation von Symptomen erfordert. Wie durch das IQWiG beschrieben, erfolgte dadurch in der Studie MARIPOSA ergänzend eine vollständige Dokumentation der jeweiligen Symptome der	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auftretenden Infusionsreaktion, wie zum Beispiel Fieber oder Schüttelfrost, um die infusionsbedingten Ereignisse selbst besser charakterisieren zu können. In der Studie MARIPOSA-2 erfolgte die Dokumentation der Symptome analog dem Vorgehen in der Studie MARIPOSA. Das Studienprotokoll der Studie MARIPOSA-2 beschreibt den Prüfärzten die bekannten, unter Amivantamab innerhalb der ersten 90 Minuten nach der ersten Infusion zu erwartenden infusionsbedingten Reaktionen auf Seite 64 im Abschnitt „6.5.3.1 Infusionsbedingte Reaktionen“ wie folgt: „2) Zu erwartende Symptome (unter anderem Schüttelfrost, Atemnot, Beschwerden in der Brust, Fieber und Hitzewallungen)“ (13). Damit werden den Prüfärzten Kriterien vorgegeben, um infusionsbedingte Reaktionen als solche zu identifizieren. Tabelle 74 in (2) zur schriftlichen Stellungnahme zeigt die Aufschlüsselung der dokumentierten zugrundeliegenden einzelnen Symptome der infusionsbedingten Reaktionen für die 2. Interimsanalyse der Studie MARIPOSA-2 Aus Sicht von Johnson & Johnson ist es insbesondere bei neuen Therapieregimen relevant, Symptome bestimmter übergeordneter Diagnosen, wie auch hier für infusionsbedingte Reaktionen, von	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anderen im Studienverlauf auftretenden, nicht-infusionsbezogenen Ereignissen trennen zu können, um das Sicherheitsprofil genauer charakterisieren zu können. Während die nicht-infusionsbezogenen, im weiteren Studienverlauf auftretenden unerwünschten Ereignisse davon unberührt bleiben, zeigen die Ergebnisse der Studie SKIPPirr, dass die im Rahmen von IRR auftretende Symptomatik im Fall der intravenösen Gabe von Amivantamab effektiv durch den Einsatz von prophylaktischem oralen Dexamethason auf 22,5% verringert werden kann (7). Für die Nutzenbewertung liegen geeignete Daten für den Endpunkt „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ vor. Da die Patienten, die ein oder mehrere Symptome als infusionsbezogene Reaktion erfahren haben, durch die PT „IRR“ und den entsprechenden Schweregrad des IRR in die Gesamtraten und Auswertungen nach SOC und PT der jeglichen UE, schweren UE, schwerwiegenden UE sowie UE, die zum Abbruch einer oder aller Komponenten der Studienmedikation eingehen, liegt keine Verzerrung der beobachteten Effekte vor. Die nach MedDRA-Systematik präspezifizierten Auswertungen zur Verträglichkeit der Studie MARIPOSA-2 weisen analog zur Studie MARIPOSA keine Mängel auf und erfüllen die Vorgaben der	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung. Dabei erlauben sie eine differenzierte Analyse und Betrachtung aller aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter besonderer Berücksichtigung der Relevanz von infusionsbezogenen Ereignissen für Patienten und Behandler. Die Auswertungen zur Verträglichkeit sind vollständig interpretierbar und für die Nutzenbewertung von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed geeignet.	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. *S3-Leitlinie. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 – April 2025*. AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025 [abgerufen am: 16.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.
2. Johnson & Johnson. 2. *Datenschnitt und weiterführende Daten zur Studie MARIPOSA-2*. 2025.
3. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen zur Studie MARIPOSA-2*. 2025.
4. Shimamura SS, Shukuya T, Asao T, Hayakawa D, Kurokawa K, Xu S, et al. *Survival past five years with advanced, EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small cell lung cancer-is there a "tail plateau" in the survival curve of these patients?* BMC Cancer. 2022;22(1):323.
5. van Meerbeeck JP, Franck C. *Lung cancer screening in Europe: where are we in 2021?* Transl Lung Cancer Res. 2021;10(5):2407-2417.
6. Girard N, Li W, Spira A, Feldman J, Mak M, Sauder MB, et al. *10MO: Preventing moderate to severe dermatologic adverse events in first-line EGFR-mutant advanced NSCLC treated with amivantamab plus lazertinib: Early success of the COCOON trial*. Journal of Thoracic Oncology. 2025;20(3):S14-S16.
7. Spira AI, Paz-Ares L, Han J-Y, Shih J-Y, Mascaux C, Roy UB, et al. *Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab--Results From SKIPPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report*. Journal of Thoracic Oncology. 2025.
8. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan. RYBREVANT (amivantamab). Version 5.2. Data lock point for 11 Aug 2023. CHMP Opinion Date: 14 November 2024*. 2023 [abgerufen am: 16.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rybrevant-epar-risk-management-plan_en.pdf.
9. Janssen-Cilag International NV. *Rybrevant. EPAR: SmPC Annex I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Last updated: 11/03/2025*. 2025 [abgerufen am: 16.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_de.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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). Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on). Vom 2. Mai 2024*. 2024 [abgerufen am: 16.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10460/2024-05-02_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_TrG.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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). Apalutamid. Vom 1. August 2019*. 2019 [abgerufen am: 16.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5911/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_TrG.pdf.
12. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *MedDRA® TERM SELECTION: POINTS TO CONSIDER. ICH-Endorsed Guide for*

MedDRA Users. Release 4.24, March 2024. 2024 [abgerufen am: 16.05.2025]. Verfügbar unter: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/001006_termselptc_r4_24_mar2024.pdf.

13. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. MARIPOSA-2. Amendment 7. Date: 05 April 2024. 2024.*

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	23.05.2025
Stellungnahme zu	Amivantamab (Rybrevant®) in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, vorbehandelt.
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	-

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- I.20 – 7-9	Anmerkungen: „Die MARIPOSA-2-Studie ist für beide Fragestellungen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, da keine Vergleichsdaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.“ Vorgeschlagene Änderung: Die MARIPOSA-2-Studie ist geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed. Die Studie sollte als bestverfügbare Evidenz in die Bewertung einbezogen werden. <u>Begründung:</u> Die MARIPOSA-2-Studie wurde gemäß wissenschaftlicher Beratung mit dem G-BA geplant und schließt als Vergleichsarm Carboplatin + Pemetrexed ein, also die vormals definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet (1). Die Entscheidung für diesen Kontrollarm reflektiert den Stand der Versorgung und der Zulassungssituation zum Zeitpunkt des Studiendesigns.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 4 ff.:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed: – Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die retrospektive Anpassung der ZVT durch den G-BA darf nicht dazu führen, dass hochwertige Daten nicht bewertet werden, insbesondere nicht bei schwerkranken Patient:innen mit einem hohem, ungedeckten therapeutischem Bedarf. Die MARIPOSA-2-Studie liefert robuste Ergebnisse und erfüllt damit die Anforderungen an eine zulassungsrelevante Phase III-Studie. Diese Studie sollte daher als bestverfügbare Evidenz in die Bewertung einbezogen werden.	– Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie <i>oder</i> – Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> – Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind) <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> 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

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		§ 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

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Amivantamab die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab und Tislelizumab sowie die Proteinkinase-Inhibitoren Gefitinib und Osimertinib zugelassen. Hierbei wurden Arzneimittel, die explizit für eine molekular stratifizierte Therapie oder zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie zugelassen sind, nicht berücksichtigt. Dem liegt zugrunde, dass davon ausgegangen wird, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt und dass es sich beim EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt. Daher

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Atezolizumab: Beschlüsse vom 02.04.2020 und 16.03.2018 – Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019 – Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015 – Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019, 19.10.2017 und 15.09.2016 – Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020 – Tislelizumab: Beschluss vom 18.06.2025

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): – 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. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Krebsgesellschaft (AIO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften). 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. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS, METex14, NTRK, ROS1 oder RET gerichtet in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt. Ferner handelt es sich bei dem EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. Basierend auf der vorliegenden Evidenz, insbesondere unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹, sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in zwei Patientengruppen in Abhängigkeit des ECOG-Performance Status (ECOG-PS) zu unterteilen. a) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 Entsprechend der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹ stellt für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 eine Immunchemotherapie, insbesondere mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, einen etablierten Standard dar. Diese Immunchemotherapie wird auch von den Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung als Therapieoption, neben einer Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed, empfohlen. In der Nutzenbewertung wurde für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel

¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am 20.06.2025

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und Carboplatin kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Studiendaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (Beschluss des G-BA vom 2. April 2020). Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende Indikation nur einen Teilbereich des Anwendungsgebietes darstellt, welches Gegenstand dieser Nutzenbewertung war. Neben der Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, welche jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 in Betracht kommt, ist bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation bis auf Tislelizumab keine weitere Immuncheckpoint-Inhibitor-Mono- oder -Kombinationstherapie nach platinbasierter Therapie und zielgerichteter Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor zugelassen. Bei Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 15.09.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab (Monotherapie) für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		b) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 Laut den Leitlinien stellt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) eine etablierte und empfohlene Behandlungsoption dar. Die Fachgesellschaften empfehlen in ihrer schriftlichen Äußerung eine Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch im „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind beide Platinderivate als äquieffektiv zu betrachten. Die Wahl orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Der G-BA sieht es aufgrund der erhöhten Toxizität von Cisplatin als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, kommt entsprechend der vorliegenden Evidenz eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht. In der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie in der deutschen Krebsgesellschaft (AIO) zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde ausgeführt, dass bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation eine Therapie gemäß dem IMpower150 Regime mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin oder eine Therapie mit Pemetrexed und Platin eingeleitet werden. In der Gesamtschau wird vom G-BA für Patientengruppe a (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientengruppe b (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) werden Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, die Mono-Chemotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. 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.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Amivantamab (Rybrevant®). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevant-h-c-005454-ii-0010-epar-assessment-report_en.pdf [Abgerufen am: 03.05.2025]

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.05.2025
Stellungnahme zu	Amivantamab (Rybrevant®)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Amivantamab (NSCLC, EGFR-Exon19-Deletionen oder Exon 21-Substitutionsmutationen [L858R], vorbehandelt, Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed) erfolgt die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA aufgeteilt nach ECOG Performance Score (PS) 0–1 bzw. 2, sodass sich zwei Fragestellungen ergeben. Als alleinige zVT für die Teilpopulation der Patient:innen mit ECOG-PS 0–1 (Fragestellung 1) legt der G-BA Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel fest. Für Patient:innen mit ECOG-PS 2 (Fragestellung 2) ist eine Auswahl an Chemotherapien angegeben, darunter u. a. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed). Aus Sicht von MSD ist die Festlegung der zVT für Teilpopulation 1 weder nachvollziehbar noch sachgerecht. Mit Blick auf die verfügbare Evidenz und den Empfehlungen der Fachgesellschaften bleibt unklar, weshalb hier die Chemoimmuntherapie mit Atezolizumab als <u>alleinige</u> zVT festgelegt ist. Abweichend davon erachtet MSD neben der Chemoimmuntherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet auch die reine Chemotherapie als gleichwertige, zweckmäßige Therapieoption für Fragestellung 1 an. Dies wird im Folgenden näher begründet. Für vorbehandelte Patient:innen mit EGFR-positivem NSCLC zeigen die derzeit vorhandenen Daten eine nur eingeschränkte Evidenz zur	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 4 ff.:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed: – Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed: – Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren (CPI). Zwar benennt die deutsche S3-Leitlinie das IMpower150 Regime als aktuell einzige Form der Immuntherapie, die explizit für TKI-vorbehandelte EGFR+ NSCLC Patient:innen zugelassen ist. Gleichzeitig ist der Leitlinie zu entnehmen, dass daneben auch eine Chemotherapie Kombination mit Amivantamab oder eine Chemotherapie Kombination (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) nach Versagen einer Therapie mit Osimertinib bei Patient:innen mit EGFR-mutiertem NSCLC Stadium IV und ECOG 0-1 angeboten werden kann [1]. Diese Datenlage spiegelt sich ebenfalls in der Onkopedia Leitlinie wider, die „bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation eine Therapie gemäß dem Impower 150 Regime mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab oder eine Therapie mit Pemetrexed und Platin“ gleichwertig empfiehlt [2]. Die Vierfachtherapie bestehend aus Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin in der IMpower150-Studie, in die auch Patient:innen mit EGFR-Mutation nach TKI-Vorbehandlung eingeschlossen waren, zeigte gegenüber Bevacizumab und Chemotherapie einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil sowie in der Subgruppe der EGFR-positiven Patient:innen ein signifikant verlängertes PFS [3-6]. Allerdings muss angemerkt werden, dass es sich nicht um eine reine EGFR-Studienpopulation handelt, die Anzahl der EGFR-positiven Patient:innen in der IMpower150-Studie beläuft sich auf 79 der insgesamt 800 Patient:innen. Eine Stratifizierung nach EGFR-	<i>oder</i> – Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> – Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind) <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Status erfolgte dabei nicht [4]. Der Überlebensvorteil der Vierfachkombination konnte zudem in der ATTLAS-Studie bei TKI-vorbehandelten Patient:innen mit EGFR-positivem NSCLC im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mit Pemetrexed plus Carboplatin bzw. Cisplatin nicht bestätigt werden [7]. Insgesamt liegt für diese Therapiesituation somit keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vor. Ein überlegener Vorteil der Chemoimmuntherapie gegenüber der Chemotherapie in der vorliegenden Zielpopulation, die eine alleinige zVT rechtfertigen würde, lässt sich aus Sicht von MSD anhand der vorliegenden Evidenz somit nicht ableiten. Der Stellenwert der reinen Chemotherapie bleibt durch die aktuelle zVT-Festlegung in Teilpopulation 1 gänzlich unberücksichtigt. Die Gleichwertigkeit der Therapieoptionen wird ebenfalls in der gemeinsamen Stellungnahme der medizinischen Fachgesellschaften DGHO, DGP, AIO und POA zur Bestimmung der zVT nachdrücklich beschrieben, die für die Therapie nach Ausschöpfen aller TKIs präferentiell die beiden Therapieregime Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab sowie Pemetrexed und Platinderivat ohne CPI empfehlen [8].	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,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Amivantamab die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab und Tislelizumab sowie die Proteinkinase-Inhibitoren Gefitinib und Osimertinib zugelassen. Hierbei wurden Arzneimittel, die explizit für eine molekular stratifizierte Therapie oder zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie zugelassen sind, nicht berücksichtigt. Dem liegt zugrunde, dass davon ausgegangen wird, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt und dass es sich beim EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt. Daher wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Atezolizumab: Beschlüsse vom 02.04.2020 und 16.03.2018 – Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019 – Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015 – Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019, 19.10.2017 und 15.09.2016 – Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020 – Tislelizumab: Beschluss vom 18.06.2025

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): – 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. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften). Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS, METex14, NTRK, ROS1 oder RET gerichtet in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt. Ferner handelt es sich bei dem EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. Basierend auf der vorliegenden Evidenz, insbesondere unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹, sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in zwei Patientengruppen in Abhängigkeit des ECOG-Performance Status (ECOG-PS) zu unterteilen.

¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am 20.06.2025

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 Entsprechend der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹ stellt für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 eine Immunchemotherapie, insbesondere mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, einen etablierten Standard dar. Diese Immunchemotherapie wird auch von den Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung als Therapieoption, neben einer Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed, empfohlen. In der Nutzenbewertung wurde für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Studiendaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (Beschluss des G-BA vom 2. April 2020). Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende Indikation nur einen Teilbereich des Anwendungsgebietes darstellt, welches Gegenstand dieser Nutzenbewertung war. Neben der Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, welche jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 in Betracht kommt, ist bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation bis auf Tislelizumab keine weitere Immuncheckpoint-Inhibitor-Mono- oder -Kombinationstherapie nach platinbasierter Therapie und zielgerichteter Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor zugelassen. Bei Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vor kurzem zugelassen (Zulassung am 15.09.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab (Monotherapie) für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. b) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 Laut den Leitlinien stellt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) eine etablierte und empfohlene Behandlungsoption dar. Die Fachgesellschaften empfehlen in ihrer schriftlichen Äußerung eine Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch im „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind beide Platinderivate als äquieffektiv zu betrachten. Die Wahl orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Der G-BA sieht es aufgrund der erhöhten Toxizität von Cisplatin als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen. Nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, kommt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechend der vorliegenden Evidenz eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht. In der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie in der deutsche Krebsgesellschaft (AIO) zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde ausgeführt, dass bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation eine Therapie gemäß dem IMpower150 Regime mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin oder eine Therapie mit Pemetrexed und Platin eingeleitet werden. In der Gesamtschau wird vom G-BA für Patientengruppe a (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientengruppe b (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) werden Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, die Mono-Chemotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm, O. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0. AWMF Registernummer: 020/007OL – April 2025. 2025
2. Leitlinien, D.GHO O. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html#ID0ENPBI>. [Zugriff am: 20.05.2025].
3. Nogami, N., F. Barlesi, M.A. Socinski, M. Reck, C.A. Thomas, et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. J Thorac Oncol, 2022. 17(2): p. 309-323.
4. Reck, M., T.S.K. Mok, M. Nishio, R.M. Jotte, F. Cappuzzo, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine, 2019. 7(5): p. 387-401.
5. Socinski, M.A., R.M. Jotte, F. Cappuzzo, F. Orlandi, D. Stroyakovskiy, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med, 2018. 378(24): p. 2288-2301.
6. Socinski, M.A., M. Nishio, R.M. Jotte, F. Cappuzzo, F. Orlandi, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol, 2021. 16(11): p. 1909-1924.
7. Park, S., T.M. Kim, J.Y. Han, G.W. Lee, B.Y. Shim, et al. Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR- or ALK-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04). J Clin Oncol, 2024. 42(11): p. 1241-1251.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2023-B-265 Amivantamab. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8365/2025-02-01 Informationen-zVT Amivantamab D-1160.pdf>. [Zugriff am: 20.05.2025].

5.4 Stellungnahme der Taiho Oncology Europe GmbH

Datum	22 Mai 2025
Stellungnahme zu	Amivantamab (Rybrevant®)
Stellungnahme von	Taiho Oncology Europe GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Taiho Oncology Europe GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir begrüßen die Nutzenbewertung von Rybrevant ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI). Aus unserer Sicht ist die Etablierung präziser Biomarker-Strategien, insbesondere die frühzeitige Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus, entscheidend für eine zielgerichtete Therapieentscheidung und eine Verbesserung der Prognose dieser Patientengruppe. Der Einsatz von EGFR-TKIs wie Amivantamab ist ein Beispiel dafür, wie eine biomarkergeleitete Therapie in einem Bereich mit hoher medizinischer Notwendigkeit klinische Verbesserungen erzielen kann. Wir möchten betonen, dass die konsequente und vereinfachte Integration von EGFR-Tests in den klinischen Alltag und in Studiendesigns eine wesentliche Voraussetzung für die optimale Behandlung von Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC darstellt.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Taiho Oncology Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	23.05.2025
Stellungnahme zu	Amivantamab (RYBREVANT®) in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed, Vorgangsnummer 2025-02-01-D-1160
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden: AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed [Vorgangsnummer D-1160]. Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 1989 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitors (1). Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf den folgenden Sachverhalt: • Nicht-Eignung der MARIPOSA-2 Studie für die Nutzenbewertung aufgrund der Änderung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Für die Planung der randomisiert kontrollierten MARIPOSA-2 Studie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im entsprechenden Anwendungsgebiet fand am 26.03.2020 ein	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 4 ff.:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed: – Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed: – Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beratungsgespräch zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie enthielt unter anderem Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed als ZVT (2). Auf Grundlage dieses Beratungsgesprächs und dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde die Studie MARIPOSA-2 konzipiert und im Jahr 2021 gestartet. Die Studie vergleicht Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed allein (2). Am 13.12.2023 fand erneut ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde hierbei vom G-BA wie folgt benannt (3): a) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltete; ECOG-PS 0-1 Zweckmäßige Vergleichstherapie: <i>Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel</i> b) Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutation (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-	<i>oder</i> – Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>oder</i> – Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind) <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltet; ECOG-PS 2 Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vergl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie - oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel - oder • Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind) Durch diese Änderung der ZVT ist die basierend auf der vom G-BA benannten ZVT zum Zeitpunkt der Studienplanung Studie MARIPOSA-2 nicht mehr für die Nutzenbewertung geeignet, da der Komparatorarm der Studie (Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) nicht mehr der ZVT in Population A (Patienten mit ECOG-PS 0-1) entspricht. Um aktuelle Änderungen im Therapiegebiet fach- und zeitgemäß abzubilden ist es nachvollziehbar, dass die ZVT entsprechend aktualisiert werden muss. Die Planung klinischer Studien nimmt viel Zeit in Anspruch.	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,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Änderung der ZVT kurz vor Erstellung des Dossiers macht es unmöglich, die passenden klinischen Daten zu generieren und somit ein Dossier mit der besten Evidenz zum Nutzen des Medikamentes für den Patienten vorzubereiten. Da mit der MARIPOSA-2 Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet nun erstmalig Evidenz auf Basis einer randomisiert kontrollierten Studie vorliegt, sollten diese Daten in die Nutzenbewertung mit einbezogen werden. Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GmbH & Co. KG: Gesellschaft mit beschränkter Haftung & Compagnie Kommanditgesellschaft; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small-cell lung cancer); pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.	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. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Amivantamab die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab und Tislelizumab sowie die Proteinkinase-Inhibitoren Gefitinib und Osimertinib zugelassen. Hierbei wurden Arzneimittel, die explizit für eine molekular stratifizierte Therapie oder zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie zugelassen sind, nicht berücksichtigt. Dem liegt zugrunde, dass davon ausgegangen wird, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt und dass es sich beim EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt. Daher wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Atezolizumab: Beschlüsse vom 02.04.2020 und 16.03.2018 – Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019 – Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015 – Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019, 19.10.2017 und 15.09.2016 – Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020 – Tislelizumab: Beschluss vom 18.06.2025

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): – 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. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften). Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS, METex14, NTRK, ROS1 oder RET gerichtet in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt. Ferner handelt es sich bei dem EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. Basierend auf der vorliegenden Evidenz, insbesondere unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹, sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in zwei Patientengruppen in Abhängigkeit des ECOG-Performance Status (ECOG-PS) zu unterteilen.

¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am 20.06.2025

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 Entsprechend der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹ stellt für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 eine Immunchemotherapie, insbesondere mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, einen etablierten Standard dar. Diese Immunchemotherapie wird auch von den Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung als Therapieoption, neben einer Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed, empfohlen. In der Nutzenbewertung wurde für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Studiendaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (Beschluss des G-BA vom 2. April 2020). Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende Indikation nur einen Teilbereich des Anwendungsgebietes darstellt, welches Gegenstand dieser Nutzenbewertung war. Neben der Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, welche jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 in Betracht kommt, ist bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation bis auf Tislelizumab keine weitere Immuncheckpoint-Inhibitor-Mono- oder -Kombinationstherapie nach platinbasierter Therapie und zielgerichteter Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor zugelassen. Bei Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vor kurzem zugelassen (Zulassung am 15.09.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab (Monotherapie) für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. b) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 Laut den Leitlinien stellt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) eine etablierte und empfohlene Behandlungsoption dar. Die Fachgesellschaften empfehlen in ihrer schriftlichen Äußerung eine Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch im „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind beide Platinderivate als äquieffektiv zu betrachten. Die Wahl orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Der G-BA sieht es aufgrund der erhöhten Toxizität von Cisplatin als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen. Nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, kommt

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechend der vorliegenden Evidenz eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht. In der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie in der deutsche Krebsgesellschaft (AIO) zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde ausgeführt, dass bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation eine Therapie gemäß dem IMpower150 Regime mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin oder eine Therapie mit Pemetrexed und Platin eingeleitet werden. In der Gesamtschau wird vom G-BA für Patientengruppe a (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientengruppe b (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) werden Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, die Mono-Chemotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A25-09 - Amivantamab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1, Stand 28.04.20250 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8363/2025-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Amivantamab_D-1160.pdf. [Zugriffsdatum: May 14, 2025].
2. Janssen-Cilag GmbH. 2025_01_16_Modul 3B_Amivantamab Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8361/AWGB_Modul3.pdf. [Zugriffsdatum: May 14, 2025].
3. Janssen-Cilag GmbH. 2025_01_16_Modul1_Amivantamab Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8359/AWGB_Modul1.pdf. [Zugriffsdatum: May 14, 2025].

5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	23.05.2025
Stellungnahme zu	Amivantamab (Rybrevant)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstr. 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2025 eine Nutzenbewertung zu Amivantamab (Rybrevant) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht. Amivantamab ist unter anderem zugelassen für die Behandlung Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-TKI. Der G-BA unterteilt in (1) Patient:innen mit ECOG-PS 0-1 sowie (2) Patient:innen mit ECOG-PS 2. Für (1) legt der G-BA Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für (2) bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel, oder Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind). Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Dies entspricht der Einschätzung des Herstellers.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme AIO, DGHO, DGP

Datum	23. Mai 2025
Stellungnahme zu	Amivantamab, EGFR Common Mutation, vorbehandelt
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Amivantamab (Rybrent®) 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 <i>EGFR</i>-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 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subgruppen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ECOG 0-1</td><td>Atezolizumab / Bevacizumab, Carboplatin / Paclitaxel</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>ECOG 2</td><td>- Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum oder - Carboplatin + Paclitaxel</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>ECOG 2 – nicht für Platin-haltige Therapie geeignet</td><td>- Gemcitabin oder Vinorelbin</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </tbody> </table>				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	-	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
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	-																														

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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, dreiarmlige 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 Ansprechrates und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien 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 Thromboembolien 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) <i>EGFR</i> Common Mutations nach Progress unter Osimertinib. Die Entscheidung zum Einsatz von Carboplatin / Pemetrexed / Amivantamab bei Pat. in reduziertem Allgemeinzustand erfolgt individuell.	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
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.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 4 ff.:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed: – Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-</u>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung

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)
MARIPOSA-2 [3]	lokal fortgeschritten, metastasier	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
	<i>del19</i> oder <i>L858R</i>	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 – 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;

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed:

– Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

oder

– Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

oder

– Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind)

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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Amivantamab die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab und

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tislelizumab sowie die Proteinkinase-Inhibitoren Gefitinib und Osimertinib zugelassen. Hierbei wurden Arzneimittel, die explizit für eine molekular stratifizierte Therapie oder zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie zugelassen sind, nicht berücksichtigt. Dem liegt zugrunde, dass davon ausgegangen wird, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt und dass es sich beim EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt. Daher wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Für das geplante Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Atezolizumab: Beschlüsse vom 02.04.2020 und 16.03.2018 – Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019 – Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015 – Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019, 19.10.2017 und 15.09.2016 – Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020 – Tislelizumab: Beschluss vom 18.06.2025 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): – Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften). Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie gegen ALK, BRAF, Exon20, KRAS, METex14, NTRK, ROS1 oder RET gerichtet in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich in Frage kommen, weshalb Best-Supportive-Care vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt. Ferner handelt es sich bei dem EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. Basierend auf der vorliegenden Evidenz, insbesondere unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹, sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet in zwei Patientengruppen in Abhängigkeit des ECOG-Performance Status (ECOG-PS) zu unterteilen. a) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 Entsprechend der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom¹ stellt für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 eine Immunchemotherapie, insbesondere mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, einen etablierten Standard dar. Diese Immunchemotherapie wird auch von den Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung als Therapieoption, neben einer Chemotherapie mit einem Platinderivat in

¹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>; Zugriff am 20.06.2025

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination mit Pemetrexed, empfohlen. In der Nutzenbewertung wurde für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Studiendaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (Beschluss des G-BA vom 2. April 2020). Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende Indikation nur einen Teilbereich des Anwendungsgebietes darstellt, welches Gegenstand dieser Nutzenbewertung war. Neben der Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, welche jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 in Betracht kommt, ist bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation bis auf Tislelizumab keine weitere Immuncheckpoint-Inhibitor-Mono- oder -Kombinationstherapie nach platinbasierter Therapie und zielgerichteter Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor zugelassen. Bei Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 15.09.2023). Auf Basis des allgemein

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab (Monotherapie) für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. b) Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 Laut den Leitlinien stellt eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) eine etablierte und empfohlene Behandlungsoption dar. Die Fachgesellschaften empfehlen in ihrer schriftlichen Äußerung eine Chemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch im „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit sind beide Platinderivate als äquieffektiv zu betrachten. Die Wahl orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität. Der G-BA sieht es aufgrund der erhöhten Toxizität von Cisplatin als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 Carboplatin

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen. Nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, kommt entsprechend der vorliegenden Evidenz eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht. In der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie in der deutsche Krebsgesellschaft (AIO) zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde ausgeführt, dass bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation eine Therapie gemäß dem IMpower150 Regime mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und Carboplatin oder eine Therapie mit Pemetrexed und Platin eingeleitet werden. In der Gesamtschau wird vom G-BA für Patientengruppe a (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Patientengruppe b (Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) werden Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel und für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet sind, die Mono-Chemotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 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 [4]. ESMO-MCBS v1.1 Amivantamab Zweitlinientherapie: 3	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8 ff.:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Amivantamab wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Begründung: Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier keine direkt vergleichenden Studien von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie MARIPOSA-2. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Amivantamab in Kombination mit Lazertinib, Carboplatin und Pemetrexed (Arm A) sowie Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed (Arm B) verglichen werden. Maßgeblich für diese Nutzenbewertung ist Arm C. Die Studie wird seit November 2021 in 247 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika und Asien durchgeführt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation sowie mit einem ECOG-PS 0–1 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten eine Krankheitsprogression unter mindestens einer vorherigen Therapielinie, einschließlich eines Tyrosinkinase-Inhibitors, aufweisen. Insgesamt wurden 131 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) und 263 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed (Arm B) randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren asiatische Herkunft (Ja oder Nein), Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja oder Nein) und Osimertinib-Therapielinie (Erstlinie oder Zweitlinie). Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Endpunkte der Kategorien

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt vom 26.04.2024 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte Interimsanalyse nach 300 Todesfällen. Bewertung: Die Daten der Studie MARIPOSA-2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Im Vergleichsarm (Arm B) wurden Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed behandelt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a (ECOG-PS 0–1). Demgegenüber entspricht die Chemotherapie in Arm B zwar der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b (ECOG-PS 2), in die Studie MARIPOSA-2 wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0–1 eingeschlossen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. In der Gesamtschau liegen daher keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ermöglichen. Der Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
	5. Kombinationstherapie Amivantamab wird in dieser Indikation nicht regelhaft in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „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“ S. 26:</i> <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> c) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-</u>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1</u> Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. Referenzen: Fachinformation zu Amivantamab (Rybrevant); Rybrevant 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2025 d) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2</u> Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. Referenzen: Fachinformation zu Amivantamab (Rybrevant); Rybrevant 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2025
	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 adressiert. 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%.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ S. 8 ff.:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Amivantamab wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 0–1</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-</u>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.	<u>L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie, einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI); ECOG-PS 2</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier keine direkt vergleichenden Studien von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Des Weiteren wurde auch kein indirekter Vergleich vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die zulassungsbegründende Studie MARIPOSA-2. Es handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der Amivantamab in Kombination mit Lazertinib, Carboplatin und Pemetrexed (Arm A) sowie Amivantamab in Kombination mit Carboplatin

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und Pemetrexed (Arm C) mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed (Arm B) verglichen werden. Maßgeblich für diese Nutzenbewertung ist Arm C. Die Studie wird seit November 2021 in 247 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika und Asien durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation sowie mit einem ECOG-PS 0–1 eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten eine Krankheitsprogression unter mindestens einer vorherigen Therapielinie, einschließlich eines Tyrosinkinase-Inhibitors, aufweisen. Insgesamt wurden 131 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Arm C) und 263 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed (Arm B) randomisiert zugeteilt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren asiatische Herkunft (Ja oder Nein), Hirnmetastasen in der Anamnese (Ja oder Nein) und Osimertinib-Therapielinie (Erstlinie oder Zweitlinie). Neben dem primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt vom 26.04.2024 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte Interimsanalyse nach 300 Todesfällen. Bewertung: Die Daten der Studie MARIPOSA-2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Im Vergleichsarm (Arm B) wurden Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie aus Carboplatin und Pemetrexed behandelt. Dies entspricht nicht

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a (ECOG-PS 0–1). Demgegenüber entspricht die Chemotherapie in Arm B zwar der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b (ECOG-PS 2), in die Studie MARIPOSA-2 wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 0–1 eingeschlossen. Somit ist für beide Patientengruppen kein Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. In der Gesamtschau liegen daher keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ermöglichen. Der Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

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, 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](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117)
4. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Amivantamab (D-1159) + Lazertinib (D-1165),
Amivantamab (D-1160, D-1161)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juni 2025

von 10:30 Uhr bis 12:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)**:

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Kütting

Frau Meißner

Frau Kerßenboom

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e. V. (DGP)**:

Frau Dr. Gütz

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Becker

Herr Dr. Schönstein

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Glas

Frau Aslan Cavusoglu

Herr Siegmeier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Steffens

Frau Dr. Glinzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Taiho Oncology Europe GmbH**:

Herr Dr. Harlin

Herr Stindt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Frau Schieber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Böllinger

Frau Hecker

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:30 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen heute Morgen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist heute nicht Montag, sondern Dienstag, der Dienstag nach Pfingsten, ausnahmsweise an diesem Tag heute unsere Anhörung. Dazu begrüße ich Sie ganz herzlich. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Amivantamab, hier in der Bewertung in drei Anwendungsgebieten, die wir heute in einer Bündelung zusammenfassen. Die Vorgehensweise ist die, dass wir das, was gemeinsam gemacht werden kann, vorweg formal gemeinsam machen und dann die einzelnen Anwendungsgebiete aufrufen. Die Anwendungsgebiete sind das Anwendungsgebiet A, Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation, das Anwendungsgebiet B, Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation nach vorheriger Therapie, und das Anwendungsgebiet C, Amivantamab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.

Grundlage sind die Dossierbewertung des IQWiG und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers im Anwendungsgebiet A vom 29. April und in den Anwendungsgebieten B und C vom 28. April 2025. Zu den verschiedenen Anwendungsgebieten sind Stellungnahmen eingegangen, die ich jetzt kurz aufführen werde:

Zum Anwendungsgebiet A: schriftliche Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmers Johnson & Johnson, weiterer pharmazeutischer Unternehmer AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, AstraZeneca GmbH, Böhlinger Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG und Taiho Oncology Europe GmbH, außerdem von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Zum Anwendungsgebiet B sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen von Janssen-Cilag GmbH, also Johnson & Johnson, sowie von MSD Sharp & Dohme GmbH, Amgen GmbH, Taiho Oncology Europe GmbH und AbbVie Deutschland GmbH und Co. KG, außerdem von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zum Anwendungsgebiet C sind Stellungnahmen eingegangen wiederum vom pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson und von weiteren pharmazeutischen Unternehmern: der Amgen GmbH, von Pierre Fabre und Taiho Oncology Europe GmbH, außerdem von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt. Dazu stelle ich jetzt die Anwesenheit fest, damit wir das dementsprechend hinterlegt haben. Ich rufe also jetzt die Teilnehmer auf und bitte Sie, Ihre Anwesenheit zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Herr Dr. Kütting,

Frau Meißner und Frau Kerßenboom, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger –

(Herr PD Dr. Eberhardt, AIO: Er versucht, sich gerade einzuwählen. Er hat Probleme, hat er mir gerade geschrieben.)

–, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Frau Dr. Gütz – sie ist noch nicht anwesend
–, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Becker und Herr Dr. Schönstein, für Amgen Frau Glas, Frau Aslan Cavusoglu und Herr Siegmeier, für AstraZeneca Frau Steffens und Frau Dr. Glinzer, für Taiho Oncology Europe Herr Dr. Harlin und Herr Stindt, für AbbVie Frau Dr. Steinbach-Büchert und Frau Schieber, für MSD Sharp & Dohme Herr Dr. Böllinger und Frau Hecker sowie für den vfa Herr Bussilliat. Herr Griesinger, Sie sind jetzt auch anwesend. Herzlich willkommen! Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann können wir jetzt starten. Wie gesagt, die Idee ist, dass Sie die grundlegenden Dinge in dem ersten Umlauf darlegen und wir hinterher bei den weiteren Anwendungsgebieten noch auf die jeweiligen Spezialitäten eingehen. Aber ich stelle anheim, so, wie es der pharmazeutische Unternehmer machen möchte. Er erhält jetzt das Wort. Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer machen?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Das mache ich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Sindern, Sie haben das Wort. Bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank zunächst für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ich würde sehr gerne auf alle drei Anwendungsgebiete am Stück eingehen und dabei hervorheben, was allgemein wichtig ist, wenn das so in Ordnung ist.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Ja, das ist okay.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank. Bevor ich damit starte, stelle ich die Kolleginnen und den Kollegen vor, die heute mit mir für Ihre Fragen da sind. Aus der Abteilung Marktzugang und zuständig für das Dossier sind Frau Ronja Kerßenboom und Frau Janka Meißner. In der Medizin ist Herr Dr. Fabian Kütting für Amivantamab und Lazertinib verantwortlich. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite in der Abteilung Marktzugang den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich.

Die Patientinnen und Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen sind typischerweise jünger und werden oft in einem bereits metastasierten Erkrankungsstadium diagnostiziert. Sie befinden sich in allen drei Anwendungsgebieten im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC und sind bereits palliativ. Im Vergleich zu anderen Krebsentitäten erfolgt die Progression oft sehr schnell, und die mediane Überlebenszeit ist deutlich verkürzt. Die drei Anwendungsgebiete unterscheiden sich in den EGFR-aktivierenden Mutationen und der Therapielinie. Ich will zuerst auf die beiden MARIPOSA-Studien bei Patienten mit Exon-19- oder Exon-21-Mutationen eingehen und danach auf die Erstlinienstudie PAPILLON bei Patienten mit Exon-20-Mutationen.

In der ersten Linie bei EGFR-aktivierenden Exon-19/-21-Mutationen ist Osimertinib der Therapiestandard. Die Studie MARIPOSA vergleicht die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib gegen Osimertinib. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme den finalen Datenschnitt eingereicht, der einen signifikanten Überlebensvorteil der Amivantamab-Kombination mit einer Hazard Ratio von 0,75 bestätigt. Der Median ist im Kontrollarm erreicht. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls im Interventionsarm liegt bereits über der oberen Grenze des Konfidenzintervalls des Kontrollarms, sodass von einem deutlichen Überlebensvorteil auszugehen ist.

Das heute aus unserer Sicht zu dieser Studie wichtigste Thema ist, ob es sich bei der signifikanten Interaktion im Merkmal Alter um eine tatsächlich vorliegende Effektmodifikation

handelt. In der Studie zeigt sich eine signifikante Subgruppeninteraktion bei der Altersgrenze 65 Jahre. In dieser einen Subgruppenanalyse ist der Überlebens effekt gegenläufig. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen eingereicht, um zu untersuchen, ob die Amivantamab-Kombination in Abhängigkeit vom Alter unterschiedlich im Vergleich zu Osimertinib wirkt. Dazu haben wir uns neben der Altersgrenze 75 zusätzlich die Altersgrenze 70 Jahre angeschaut.

In beiden Analysen zeigt sich weder eine signifikante Interaktion noch ein gegenläufiger Effekt. Wenn man sich zudem die über 65-Jährigen anschaut und für diese Subgruppe die Hazard Ratio über die drei vorliegenden Datenschnitte verfolgt, nähert sich die Hazard Ratio stetig der Eins an. Diese Analysen und die Verbesserung über die Zeit zeigen, dass die Ereignisse nicht über alle älteren Patienten verteilt vorkommen, sondern in der Altersgruppe der 65- bis 75-Jährigen entstanden sind. Zudem sind diese Ereignisse früh im Verlauf der Studie aufgetreten.

Die EMA hat sich die frühen Todesfälle in den ersten sechs Monaten in dieser Altersgruppe auf patientenindividueller Ebene angeschaut. Die Auflistung haben wir in der schriftlichen Stellungnahme transparent dargestellt. Bei der Mehrheit der Fälle ist die Progression der Erkrankung als Todesursache dokumentiert oder aufgrund der Art des Ereignisses naheliegend. Die Altersverteilung der Fälle, bei denen die Progression Grund des Ereignisses war, kann einem Zufallseffekt unterliegen, der zu der Imbalance im Interventionsarm geführt haben kann.

Auch im Osimertinib-Arm der Studie MARIPOSA zeigt sich ein unerwarteter Unterschied zwischen Patienten, die jünger bzw. älter als 65 Jahre sind. Die älteren Patienten leben im Median länger als die jüngeren. Das war im Osimertinib-Arm der Studie FLAURA2 im selben Anwendungsgebiet andersherum. Dabei ist das mediane Überleben der jeweiligen Gesamtpopulation in MARIPOSA und FLAURA2 exakt gleich lang. Die Gesamtschau über alle Analysen zeigt somit keinen konsistenten Effekt durch das Merkmal Alter auf die relative Wirksamkeit der Kombination aus Amivantamab und Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. In Abwesenheit einer biologischen Rationale für eine Effektmodifikation kann daher von einem falsch positiven Effekt in der Subgruppenanalyse für Patienten mit dem Alter jünger bzw. älter als 65 Jahre und nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation ausgegangen werden. In keiner der anderen Amivantamab- bzw. Amivantamab- und Lazertinib-Studien zeigt sich ein solcher Subgruppeninteraktionseffekt im Alter. Der Vorteil im Gesamtüberleben, der sich in der Studie MARIPOSA zeigt, steht daher aus unserer Sicht unabhängig vom Alter.

Der Überlebensvorteil ist bedeutsam, denn unter dem derzeitigen Standard erreicht ein Viertel der Patienten die zweite Therapielinie nicht. Die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib ist im Vergleich zu Osimertinib ein intensiveres Therapieregime, das nicht nur zu einem deutlichen Überlebensvorteil, sondern auch einer besseren Kontrolle der Symptomatik führt. Der Zusatznutzen zeigt sich auch in der Morbidität. Für die Zeit bis zur symptomatischen Progression haben wir in der schriftlichen Stellungnahme die Listen nachgereicht, welche Symptome als Ereignisse in den kombinierten Endpunkt eingehen. Die Operationalisierung des Endpunktes ist aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung in allen drei Anwendungsgebieten geeignet, was damit ein übergreifender Punkt für alle drei Fragestellungen ist.

Die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib ist im Vergleich zu Osimertinib wie gesagt ein intensives Therapieregime. Wir sehen in der Studie MARIPOSA ein vermehrtes Auftreten von kutanen Nebenwirkungen und thromboembolischen Ereignissen. Das Management der Nebenwirkungen ist für uns ein wichtiges Thema, und wir haben mehrere kontrollierte Studien, in denen untersucht wird, wie sich das Management der Nebenwirkungen verbessern lässt. Dazu gehören die PALOMA-3-Studie zur VTE-Prophylaxe, die SKIPPirr-Studie zur IRR-Prophylaxe und die Studie COCOON zum Hautmanagement. Die Ergebnisse der Studie COCOON wurden kürzlich publiziert, und wir haben sie mit der schriftlichen Stellungnahme

eingereicht. Wie die Studie zeigt, lassen sich durch ein prophylaktisches Hautmanagement die höhergradigen dermatologischen Ereignisse im Vergleich zum Vorgehen in der Studie MARIPOSA halbieren. Auf dem ASCO vor einer Woche wurden zudem erstmals PRO-Daten aus der Studie COCOON veröffentlicht, die zeigen, dass Lebensqualitätsskalen unter dem prophylaktischen Hautmanagement signifikant verbessert werden können.

Weiter ist durch die Verfügbarkeit einer subkutanen Darreichungsform von einer deutlich besseren Verträglichkeit auszugehen. Der Zusatznutzen in der Mortalität und Morbidität wird daher aus unserer Sicht nicht durch die Auswirkungen auf die Nebenwirkungen und die Lebensqualität der intensiveren Therapie infrage gestellt. Die Maßnahmen zur Verbesserung der Verträglichkeit sind auch für die anderen beiden Anwendungsgebiete relevant, in denen Amivantamab jeweils in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed eingesetzt wird. In beiden Therapiesituationen standen vor Amivantamab keine zielgerichteten Therapien zur Verfügung. Das sind zum einen Patienten mit Exon-19-, Exon-21-Mutationen nach Progress auf einen TKI. Diese Patienten haben wir in der Studie MARIPOSA 2 untersucht, auf die ich im Folgenden eingehen möchte.

Zum anderen: Im dritten Anwendungsgebiet, sind es Patienten mit einer anderen EGFR-aktivierenden Mutation. Hier haben wir bei Patienten mit Exon-20-Insertionsmutationen die Studie PAPILLON durchgeführt, über die ich zum Schluss sprechen möchte. In der Studie MARIPOSA 2 haben die Patienten, wie gesagt, einen TKI erhalten und sind progredient. Die im April veröffentlichte S3-Leitlinie führt die Amivantamab-Kombination bereits als Kann-Empfehlung in der zweiten Linie nach Osimertinib aufgrund der Ergebnisse der Studie MARIPOSA 2 auf. Gleichrangig werden die Kombinationen mit Atezolizumab und, was für diese Nutzenbewertung relevant ist, auch eine Chemotherapie-Kombination ohne Immuncheckpoint-Inhibitor aufgeführt. Durch die gleichrangige Nennung der Chemotherapie-Kombination weicht die aktuelle S3-Leitlinie von der früheren Version ab, weshalb aus unserer Sicht die Änderung der zVT naheliegend ist.

Die Chemotherapie-Kombination ist der Komparator in der Studie MARIPOSA 2. Mit der derzeitigen zVT wäre die Studie MARIPOSA 2 nicht bewertungsrelevant, aber aufgrund der Leitlinie ist sie es. Daher haben wir in der schriftlichen Stellungnahme die Studie MARIPOSA 2 eingereicht, damit eine Nutzenbewertung für den Fall einer Änderung der zVT im laufenden Verfahren vorgenommen werden kann. Die Studie zeigt, dass durch die Zugabe von Amivantamab das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur patientenberichteten Symptomverschlechterung bei gleichbleibender Lebensqualität signifikant verlängert werden.

Damit komme ich zum dritten Anwendungsgebiet, der Studie PAPILLON, in der die Amivantamab-Kombination in der ersten Linie bei Patienten mit Exon-20-Mutationen eingesetzt wird. Patientinnen und Patienten mit EGFR-Exon-20-Mutationen werden oft in einem bereits metastasierten Erkrankungsstadium diagnostiziert. Ihre Prognose ist insbesondere in Hinsicht auf das Gesamtüberleben schlechter und beträgt für Patienten ab der ersten Therapielinie etwa 18 Monate. Aufgrund bislang fehlender Therapieoptionen zeigen sich im Vergleich zu Patienten mit klassischen EGFR-Mutationen ein geringeres Ansprechen und ein kürzeres progressionsfreies Überleben. Mit der Amivantamab-Kombination steht auch für diese Patientinnen und Patienten erstmals eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung.

Das IQWiG hat den mit dem Dossier vorgelegten 1. Datenschnitt nicht bewertet, weil es das regulatorische OS-Update für maßgeblich hält. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme erläutert, dass ein Datenschnitt nur dann verlässlich ausgewertet werden kann, wenn gemäß der Clinical Practice ein umfangreiches sogenanntes Cleaning vorgenommen wurde, und wir sind in der schriftlichen Stellungnahme ausführlich darauf eingegangen, weshalb gecleant nur die Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorliegen. Im Interesse der Zeit will ich das jetzt nicht wiederholen, aber wir gehen sehr gerne später auf Fragen dazu ein. Ich will hauptsächlich

begründen, warum der erste Datenschnitt, der mit dem Dossier eingereicht wurde, für die Nutzenbewertung geeignet, das Dossier somit inhaltlich vollständig ist.

Dabei geht es insbesondere um die Endpunktkategorien der Morbidität und Lebensqualität, denn wir haben zusätzlich zum 1. Datenschnitt im Dossier und der Stellungnahme für die anderen Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen die Ergebnisse aus dem OS-Update und dem FDA-Sicherheitsdatenschnitt vorgelegt. Daraus ergibt sich, dass hinsichtlich Mortalität und Nebenwirkungen keine Informationen vorliegen, die über die Erkenntnisse hinausgehen, die man aus dem 1. Datenschnitt bereits gewonnen hat. Die Therapiesituation der Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Mutation ist durch frühe Progression und eine sich rapide verschlechternde Gesundheit gekennzeichnet, sodass Morbiditäts- und Lebensqualitätseignisse bereits früh im Verlauf der Studie beobachtet werden.

Im vorliegenden 1. Datenschnitt erreichen die statistisch signifikanten Vorteile der patientenberichteten Endpunkte bereits in beiden Armen die mediane Zeit bis zum Ereignis. Wir haben hier nicht nur vereinzelt signifikante Ergebnisse vorliegen, sondern wir sehen vier signifikante Vorteile in der Morbidität und einen signifikanten Vorteil in der Lebensqualität. Die Mediane liegen für fast alle Endpunkte deutlich unter der medianen Nachbeobachtungszeit und der medianen Behandlungsdauer im 1. Datenschnitt. Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen, dass nur sehr wenige Zensierungen vor dem Erreichen der Mediane erfolgen. Das bedeutet, dass, auch wenn die Patienten noch unter Beobachtung sind, keine wesentlichen Änderungen des Effektschätzers zu erwarten sind. Es gibt keinen Anlass, von einer Verzerrung von Effekten im 1. Datenschnitt auszugehen.

Bis zum vorliegenden Datenschnitt der Studie PAPILLON sind bereits viele Ereignisse eingetreten und ihre Verteilung zwischen den Studienarmen ist deutlich, sodass belastbare Aussagen aufgrund des 1. Datenschnitts gemacht werden können. Die Vorteile in den PRO, die sich in der Lebensqualität, in dem längeren Erhalt der kognitiven Funktion und in der Morbidität, in der Vermeidung oder Verzögerung von Dyspnoe, Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen zeigen, werden durch die dazu konsistente Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression bestätigt. In dieser zeigt sich ein Hazard Ratio von 0,6, das bei einer oberen Grenze des Konfidenzintervalls von 0,93 deutlich statistisch signifikant ist. Daher erlaubt der 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung robuste Aussagen. Der Zusatznutzen, der aus unserer Sicht beträchtlich ist, zeigt sich für die Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Mutation in der Morbidität und Lebensqualität. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Sindern. Wir kommen jetzt zur Fragerunde und beginnen im Anwendungsgebiet A, Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC. Ich würde mit einer Frage an die Kliniker beginnen: Können Sie bitte die Nebenwirkungen der Kombination Amivantamab/Lazertinib hinsichtlich ihrer Bedeutung auch bei der Therapieentscheidung für oder gegen die neue Therapie und die neue Kombination einordnen? Welchen Stellenwert hat die neue Kombination im Vergleich zu den bereits zugelassenen Wirkstoffen in der Versorgung? Ich darf Sie bitten, sich im Chat zu melden, weil das sonst etwas unübersichtlich ist. Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht wieder eine kurze Einleitung machen. Wir haben die Fortschritte bei dieser spezifischen, relativ häufigen Mutation von den EGFR Deletion 19- und dieser Punktmutation im EGFR-Gen in drei Schritten gemacht. Das erste war inzwischen vor über 15 Jahren Gefitinib und Erlotinib. Damals waren wir begeistert, dass wir Patienten ohne Chemotherapie behandeln konnten. Wir haben damals auch schon gemerkt, dass es nicht genau dieselben Unterschiede sind, dass wir vielleicht mit Deletion 19 noch eine bessere Prognose haben als die zweiten, die mit der Punktmutation. Der nächste große Schritt war dann das Osimertinib. Kurze Erinnerung hier aus der Geschichte auch des G-BA: Osimertinib ist kurzfristig auch hier in der frühen Nutzbewertung, war dann vom Markt genommen worden, weil es eine Unzufriedenheit des pharmazeutischen Unternehmers gab.

Dann ist es wieder auf den Markt gekommen. Wir hatten Osimertinib ursprünglich im Rezidiv eingesetzt, und dann ist es in die Erstlinientherapie gerutscht, und das war der zweite große Fortschritt. Als dritten Fortschritt sehen wir jetzt die Kombination mit Amivantamab und Lazertinib, weil es in den kritischen Punkten – das sind progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben – wieder einen signifikanten Vorteil gibt.

Ein Punkt ganz kurz: Ja, wir haben in unserer Stellungnahme sehr darauf hingewiesen, dass uns die Rate an venösen Thromboembolien deutlich beeindruckt und dass das ein kritischer Punkt ist, der in das Management hineinkommt. Kurzer Exkurs: Thrombosen treten häufig bei Patienten mit Lungenkarzinom, besonders mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom auf. Das ist aber nicht zufällig, nicht komplett zufällig. Der eine Punkt ist, es scheint besonders Patienten zu betreffen, die mehr zu Thrombosen neigen. Das haben wir auch mit Ihnen diskutiert, zum Beispiel ALK-positive Lungenkarzinome haben eine besonders hohe Thromboserate.

Der zweite Punkt scheint eher zu sein: Je höher der Zellzerfall am Anfang ist, umso höher ist das Risiko für venöse Thromboembolien. Das ist kein Lungenkarzinom-spezifisches Phänomen, sondern die Tumorzellen setzen Stoffe frei, die zur Bildung von Thrombosen führen. Ich weiche kurz ab: Beim multiplen Myelom haben wir in den ersten drei bis sechs Monaten standardmäßig eine Thrombose-Prophylaxe. Das ist erst notwendig geworden, nachdem wir die neuen Medikamente haben, wo wir diese Zerfallsraten sehen. Das würde genau auf dieses Modell hier passen.

Wir haben eine effektivere Therapie und steigern damit auch das sowieso schon bestehende venöse Thromboembolie-Risiko. Dazu passt, dass die Empfehlungen, die wir jetzt herausgeben, sagen, dass in den ersten drei bis sechs Monaten diese Thrombose-Prophylaxe erforderlich ist, weil dort der höchste Zellzerfall ist und damit auch das höchste Risiko für diese Thromboembolien einschließlich der Lungenembolien. Das ist völlig ernst zu nehmen, gerade weil nicht wenige dieser Patienten älter sind und Vorgeschichten haben. Deshalb ist das absolut obligat und noch sinnvoller, dass es dazu Studien gibt.

Der dritte Vorbemerkungspunkt ist: Das IQWiG hat aufgrund einer Interaktionsanalyse festgestellt, dass zwischen 65 plus/minus ein Unterschied da ist. So etwas ist immer ernst zu nehmen, weil es wichtig ist für die Versorgung. Für uns ist hier weniger die Mathematik oder die Methodik verantwortlich, sondern ob es dafür eine Rationale gibt, und das kennen wir bisher nicht. Wir haben bisher beim EGFR-positiven, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom keine Rationale für eine unterschiedliche Alterstherapie, Altersabhängigkeit. Wir können uns vorstellen, dass sehr alte Patienten eine andere Biologie haben und auch anders auf potenzielle Nebenwirkungen reagieren. Wir haben aber bisher nirgends, auch in keiner einzigen Zulassung einen Altersschnitt bei 65 Jahren. Deshalb neigen wir beim Fehlen einer biologischen Rationale dazu zu denken, dass es ein Zufallseffekt ist. Wir können uns nicht vorstellen, dass wir in Zukunft jemanden mit 64,8 oder 65,1 Jahren unterschiedlich behandeln sollten. Wir halten das wirklich für eine Zufälligkeit.

Das wäre meine einführende Bemerkung. Jetzt müsste ich direkt zu denen ... (akustisch unverständlich), weil wir auch hier schon aufgrund der hohen Bedeutung für die Versorgung eine kritische und nicht ganz, aber doch kontroverse Diskussion mit den Experten hatten. Ich weiß nicht, ob Herr Griesinger und Herr Eberhardt etwas ergänzen wollen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Eberhardt hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte auf eine Sache hinweisen: Wir haben im G-BA auch die Kombination mit Chemotherapie diskutiert, also Osimertinib plus Chemotherapie, und festgestellt, dass auch da ein signifikanter Benefit nachweisbar war. Aber jetzt in der Kombination mit dem Amivantamab und dem Lazertinib in der Firstline fällt auf, dass der Benefit erstens nach hinten in den Kurven sehr stabil bleibt. Das heißt, hier ist der Benefit vor allen Dingen nach hinten heraus, also beim längerfristigen oder Langzeitüberleben. Das kann

damit zusammenhängen, dass hier ein erhöhter Benefit auf die Entwicklung von Hirnmetastasen vorliegt. Auch dafür gibt es Zeichen aus den Publikationen zu der entsprechenden Studie, und das ist schon einmal ein sehr wichtiger Punkt, dass hier ein Benefit nach hinten heraus stattfindet.

Bei der Chemotherapie war der Benefit da, aber der Benefit der Chemotherapie ist sozusagen vor allen Dingen in den ersten ein, zwei Jahren nachweisbar, und danach gehen die Kurven wieder etwas zusammen. Aber hier bei der Kombination Amivantamab und Lazertinib ist der Benefit wirklich nach hinten raus, und er scheint nach hinten heraus vielleicht sogar noch etwas stärker zu werden. Das alles könnte dafür sprechen, dass hier vor allen Dingen, und das wird wahrscheinlich nicht das Lazertinib sein, denn das Lazertinib ist genau wie das Osimertinib ein EGFR-Ticker. Dieser bispezifische Antikörper wird wahrscheinlich der Grund sein, warum hier der Benefit nach hinten heraus besser ist.

Wir haben mittlerweile bei den unterschiedlichsten Immuntherapien beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom festgestellt, dass das so ein, sagen wir einmal, Klasseneffekt ist. Möglicherweise liegt es auch an der Wirksamkeit auf die Entwicklung von Hirnmetastasen, wobei wir schon gedacht haben, dass das Osimertinib eigentlich einen sehr guten Benefit bei den Hirnmetastasen bringt. Aber hier scheint es tatsächlich noch einen Benefit nach hinten hinaus zu geben, der das übersteigt.

Ansonsten kann ich das, was Bernhard Wörmann gesagt hat, eigentlich voll unterschreiben und bestätigen. Die Nebenwirkungen sind durchaus relevant, klinisch relevant, aber zu händeln, und vor allen Dingen jetzt mit der Möglichkeit der subkutanen Applikation, mit der Möglichkeit der prophylaktischen, sozusagen frühzeitigen Verhinderung oder Verminderung von Thrombosebildung und damit auch Embolien, hat man gute Möglichkeiten. Man kann die entsprechenden Hauptnebenwirkungen mittlerweile sehr gut prophylaktisch behandeln, und wir lernen, mit diesem Nebenwirkungsprofil umzugehen. Insofern sind die Studien ganz wichtig geworden, die der Unternehmer erwähnt hat, die alle zeigen sollten, dass es hier Möglichkeiten gibt, diese Nebenwirkungen zu vermindern. Ich denke, das ist nicht mehr das relevante Problem.

Das, was Bernhard Wörmann mit der Altersgrenze gesagt hat, würde ich auf jeden Fall bestätigen. 65 Jahre ist eine Altersgrenze, die wir früher überhaupt nicht diskutiert haben. Wir kennen aus den früheren Studien beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom die Altersgrenze 70 Jahre. Das war früher sozusagen die Wasserscheide. Mittlerweile haben wir festgestellt, unsere Patienten werden alle viel älter. Deshalb liegen wir jetzt eher bei den 75 Jahren. Wenn man ehrlich ist, muss man nicht nur die Altersgrenze sehen, sondern man wird immer individuell vor allen Dingen die Komorbiditäten und das Komorbiditätsprofil beachten. Insofern kann ich unterstützen, was Bernhard gesagt hat, dass uns so eine starre Grenze, die im Grunde in den anderen Untersuchungen nicht bestätigt ist, nicht viel bringt und auch keinen hochrelevanten Faktor darstellt. Das muss man leider sagen. Man kann jetzt nicht einfach versuchen, unterschiedliche Altersgrenzen einzuführen, und dann bekommt man unterschiedliche Ergebnisse. Ich meine, das ist etwas, was die Statistiker gerne als Data Mining bezeichnen. Man versucht einmal, einfach ein wenig herum zu probieren, und irgendwann wird man schon feststellen, dass irgendetwas nicht mehr signifikant ist. Das wäre meine Ergänzung, aber ich kann das, was Bernhard gesagt hat, voll bestätigen. – Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Griesinger, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Genau. Es ist schon viel gesagt worden. Zum Alter will ich nichts mehr sagen. Haken dran. Ich glaube, dazu haben Herr Wörmann und Herr Eberhardt genau das Richtige gesagt. Ich will noch einen Punkt machen: Wir als Ärzte wollen immer eine biologische Rationale haben, warum Medikamente helfen, und die biologische Rationale ist, dass 30 Prozent aller Patienten unter Osimertinib einen Resistenzmechanismus entwickeln, nämlich eine MET-Amplifikation, die genau durch das Amivantamab adressiert wird. Das kann

man sehr schön zeigen, dass das Resistenzspektrum, wenn die Patienten unter Amivantamab/Lazertinib progredient werden, ein ganz anderes ist, nämlich nicht mehr MET beinhaltet – das wird komplett unterdrückt –, sondern andere Resistenzmechanismen. Insofern ist es eine schlüssige biologische, genetische Rationale, die sich hier offensichtlich widerspiegelt, sowohl im PFS als auch im jetzt beim ELCC gezeigten Overall Survival in der MARIPOSA-Studie.

Ihre ursprüngliche Frage war, wie es mit der Toxizität in der klinischen Versorgung aussieht. Darauf würde ich gerne noch eingehen. Es gibt drei Toxizitäten, einmal das mit den Thrombosen. Dazu will ich nichts mehr sagen, es ist alles gesagt worden. Das Zweite sind die Infusion-related adverse events, also Infusionsreaktionen. Die sind schon so, dass man die Patienten bei der i.v.-Applikation in der Regel stationär aufnehmen muss, weil das bei den ersten beiden Gaben eine Rolle spielt und die Patienten unter Umständen entsprechend prämediziert oder auch interventionell behandelt werden müssen. Das ist jetzt mit der subkutanen Gabe, die zugelassen ist, tatsächlich vorbei. Die Nebenwirkungsrate, was Infusion-related adverse events angeht, ist deutlich reduziert worden. Damit haben wir alle noch nicht so richtig viele Erfahrungen, weil wir an den Studien, also ich zumindest, nicht teilgenommen habe, aber zumindest von den publizierten Daten ist das zu erwarten.

Das Dritte sind die Hautnebenwirkungen. Darauf würde ich gerne noch eingehen. Die Hautnebenwirkungen sind mit den Studien, die jetzt vorliegen, deutlich besser. Man muss aber ganz klar sagen, dass die Hautnebenwirkungen schon im Gegensatz zum Afatinib – – Da kennen wir das. Da haben wir ein gutes Management hinbekommen. Da treten die Hautnebenwirkungen in der Regel innerhalb der ersten vier bis acht Wochen auf und werden dann immer weniger. Bei der Kommunikation mit Amivantamab/Lazertinib muss man ein dauerhaftes Management machen, was die Hautnebenwirkungen betreffend nicht ganz untrivial ist. Das bedarf einer hohen Compliance und Mitarbeit der Patienten und ist sicherlich ein etwas anderer Charakter, als wir ihn bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren kennen.

Zusammenfassend: Herr Wörmann hat es einmal kurz gesagt. Das ist auch in der Realität so. Wir sehen es im CRISP. Wir sehen es in eigenen Daten. Best thing first. Wir verlieren zwischen der Erst- und Zweitlinientherapie tatsächlich zwischen 20 und 30 Prozent der Patienten. Das ist kein schlechtes Management. Wir sehen diese Patienten in der Regel alle sechs Wochen bis drei Monate. In der Regel laufen uns die Patienten nicht davon. Aber es bekommen tatsächlich zwischen 20 und 30 Prozent keine Zweitlinientherapie, zum Beispiel auch nicht MARIPOSA 2, was wir gleich besprechen werden. Insofern ist aufgrund der Attrition Rate das Best thing first ein Argument, das uns sehr umtreibt. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Herr Kütting vom pU, Sie haben sich gemeldet. Vielleicht können wir das gleich mit einer Frage verbinden, die ich jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer habe. Hinsichtlich der venösen thromboembolischen Ereignisse soll laut Fachinformation eine Prophylaxe durchgeführt werden. Können Sie diesen Sachverhalt bitte kurz erläutern und auch zeitlich einordnen? Vielleicht können Sie das gleich mit einbauen. Herr Dr. Kütting, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson): Meine initiale Wortmeldung bezog sich auch auf die VTEs. Wir haben aus der MARIPOSA-Studie viel gelernt. Man sah da eine erhöhte Rate an VTEs. In den Folgestudien, zum Beispiel der PALOMA 3, konnte man sehen, dass in der Kombination der Anwendung der subkutanen Gabe, die eben erwähnt worden ist, und einer prophylaktischen Antikoagulation über vier Monate die Rate deutlich gesenkt worden ist. Die Rate lag dann bei etwa 7 Prozent.

Sie haben jetzt auf den Verweis in der Fachinformation hingewiesen. Das ist so. Es besteht für die Kombinationstherapie aus Amivantamab und Lazertinib die Empfehlung, bei Beginn der Therapie mit einer prophylaktischen Antikoagulation anzufangen. In unseren Studien haben wir das für vier Monate durchgeführt – das ist in der Studie so empfohlen –, weil wir gesehen haben – und das passt zu den Ausführungen, die von Herrn Dr. Eberhardt und auch von Herrn

Professor Wörmann eingangs ausgeführt worden sind –, dass das der Bereich war, in dem man die meisten VTE-Ereignisse gesehen hat. Darüber hinaus hat man auch vereinzelte VTE-Ereignisse gesehen, die aber am ehesten mit dem vereinbar waren, was man im Rahmen der Grunderkrankung erwarten würde. In der Fachinformation gibt es diese zeitliche Begrenzung nicht. Da obliegt es der Verantwortung des Arztes oder der Ärztin, diese so lange durchzuführen, wie es klinisch für sinnvoll eingeschätzt wird. Hier wird lediglich die Einleitung zu Beginn der Therapie in der Fachinformation empfohlen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Kütting. – Ich erweitere die Fragerunde. Wer möchte Fragen stellen? – Frau Dr. Ludwig vom GKV-Spitzenverband. Bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte zwei Fragen. Als erstes würde ich noch einmal kurz auf die Nebenwirkungen eingehen, weil wir das Thema jetzt ausführlich hatten. Die Nebenwirkungen haben uns sehr stark beschäftigt, weil wir hier deutliche Nebenwirkungen in allen Nebenwirkungskategorien, vor allem bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen, aber auch bei allen spezifischen Nebenwirkungen haben. 40 Prozent der Patienten unter der Kombinationstherapie brechen die Therapie wegen der Nebenwirkungen ab – im Vergleich zu 15 Prozent im Vergleichsarm. Das ist doch ein deutliches Zeichen. Wir haben uns gefragt, ist es dann wirklich so eine Hilfe? Sie sagen jetzt, die wären mit diversen dauerhaften, antibiotischen, äußerlichen und inneren Hauttherapien mit Thrombose-Prophylaxe usw. handelbar. Ist das für die Patienten auch im Hinblick auf die Lebensqualität wirklich gut, wenn sie die Nebenwirkungen mit einer ganzen Batterie an anderen Wirkstoffen irgendwie in den Griff bekommen? Kann man da noch von einem Vorteil sprechen? Es wäre nett, wenn Sie sich dazu äußern würden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? Herr Wörmann, Herr Kütting, wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann inhaltlich beginnen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Ludwig, Sie diskutieren jetzt mit uns auf einem hohen Niveau. Wir kommen noch aus der Chemotherapiezeit. Da war es selbstverständlich, dass man die Nebenwirkungen der adjuvanten Chemotherapie akzeptierte, wenn man eine höhere Überlebenschance hatte. Das haben wir sowohl den Kolonkarzinom- als auch den Mammakarzinom-Patienten zugemutet. Wir haben die Nebenwirkungen immer besser in den Griff bekommen und Compliance-Raten gehabt, die Abbruchraten von weniger als 10 Prozent hatten. Insofern kommen wir aus einer anderen Zeit, als wenn wir jetzt sozusagen ganz naiv auf diese Daten schauen.

Ich glaube, der wichtigste Punkt für uns ist: Trotz dieser hohen Abbruchraten gibt es einen Überlebensvorteil. Das heißt, wenn wir jetzt die noch raus rechnen würden, die abgebrochen hätten, dann müsste der Überlebensvorteil noch deutlicher sichtbarer sein. Wenn wir Patienten in dieser Situation fragen, dann steht fast immer Überleben an allererster Stelle. Deshalb glaube ich, dass die Patienten das mitmachen und wir eher unsere Schularbeiten machen müssen und wie Sie eben ausgeführt haben, wirklich ein komplexes, aber professionelles Nebenwirkungsmanagement einführen, damit wirklich alle Patienten in diesen Vorteil kommen. Das ist meine Schlussfolgerung im Moment.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Kütting, Sie haben sich auch gemeldet. Können Sie auf die Frage antworten?

Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson): Vielleicht noch ergänzend dazu: Ich glaube, Herr Professor Wörmann hat das schon sehr deutlich gesagt. Wir sehen in der MARIPOSA-Studie in gewisser Weise das schlechteste Bild, was wir hier erwarten. Aus der MARIPOSA-Studie haben sich, wie bereits erwähnt, mehrere Studien ergeben, in denen wir kontrolliert einzelne Nebenwirkungen adressiert haben. In der Summe sehen wir sowohl in der COCOON-Studie, die sich hauptsächlich mit Hautnebenwirkungen auseinandergesetzt, aber auch schon die

VTE-Prophylaxe mit inkorporiert hat, dass die Abbruchraten deutlich niedriger sind, sodass diese Lernkurve, glaube ich, eine große Rolle gespielt hat. In der Firma haben wir das sehr ernst genommen und uns das angeschaut. Unsere Ansicht ist aber auch, dass der Zugewinn am Gesamtüberleben am Ende doch einen deutlich relevanten Punkt darstellt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Kütting. – Frau Dr. Ludwig, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, die ist beantwortet. Ich nehme das mal so hin. Der Vergleich zu den Chemotherapien, Herr Wörmann, klar, aber die wurden immer nur für eine begrenzte Zeit gegeben und nicht wie hier als Dauertherapie. Das muss man bedenken. Aber gut, ich hätte direkt noch eine Nachfrage diesbezüglich an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich konnte aus der Stellungnahme nicht genau entnehmen, ob Sie jetzt vollständige Daten zur Lebensqualität auch für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt haben, auch für den späteren Datenschnitt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Kerßenboom, bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich würde mich gern zu den von uns eingereichten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten äußern. Wir haben sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme in unseren Zusatzanalysen die Responderanalysen zur ersten Verschlechterung eingereicht. In der schriftlichen Stellungnahme haben wir jetzt wie vom IQWiG angefordert auch die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung eingereicht. Ansonsten haben wir uns in der Studie MARIPOSA, weil hier die hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern vorliegen und da gemäß Modulvorlage die Überlebenszeitanalysen an der Stelle nicht erforderlich sind, auch an den Vorgaben des IQWiG aus den vorherigen Verfahren orientiert. Also haben wir hier die bestätigte und die erste Verschlechterung als Responderanalyse eingereicht, aber mit der binären Analyse.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kerßenboom. – Frau Ludwig, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja. Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur eine Ergänzung machen: Bernhard Wörmann hat am Anfang schon darüber gesprochen, dass diese Thrombosen ein allgemein übliches Phänomen sind, nicht nur bei Lungenkarzinomen, bei vielen anderen soliden Tumoren auch, aber besonders bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen. Jetzt hat Herr Kütting gesagt, dass man das mit den besten prophylaktischen Methoden und mit den besten Optionen der Applikation des Amivantamab auf 7 Prozent herunterschrauben kann. 7 Prozent sind wirklich großartig, denn wir haben gerade mit einer Doktorandin, was wir auch als Vortragsanmeldung bei der DGHO eingereicht haben, bei 400 Patienten unter einer Induktionstherapie beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom eine sehr dezidierte und saubere Analyse über das Auftreten von Lungenembolien gemacht. Da ist es so, dass das in den ersten vier Chemoimmuntherapiekursen tatsächlich 17 Prozent der Patienten sind.

Das sind Patienten, die keine EGFR-Mutationen haben, aber es sind NSCLC-Patienten im Wesentlichen im Stadium IV. Wenn die Therapie wirksam ist und die Tumoren zerfallen, werden Stoffe, Zytokine und bestimmte Abbauprodukte freigesetzt, die das Gerinnungssystem verändern, und dann entstehen die Embolien oder Thrombosen. 7 Prozent wären wirklich wenig im Vergleich zu den 17 Prozent, die wir primär sehen, zum Beispiel bei Patienten, die eine Chemoimmuntherapie bekommen. Ich will nur sagen, wir wären mit den 7 Prozent schon glücklich, wenn wir so weit herunterkommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich würde auch gerne Fragen zu dem Subgruppeneffekt beim Gesamtüberleben stellen und zunächst kurz auf das Eingangsstatement des pU eingehen. Sie haben darauf abgestellt, dass Sie durch die Anlegung von anderen Altersstraten für die Subgruppenanalysen die Effektmodifikation letztendlich ausgeräumt haben. Dazu muss man sagen, durch diese Anlegung von anderen Altersstraten passieren erst einmal zwei Dinge, nämlich zum einen, dass die Patienten, die weniger profitieren, in die Subgruppe der Jüngeren verschoben werden und dort den Effekt verdünnen. Das sieht man dort sehr deutlich. Außerdem verliert die Subgruppe der Älteren dadurch an Power und Präzision. Wenn man in der Gruppe der über 75-Jährigen schaut, befinden sich gerade noch 50 Patienten pro Arm in diesen Auswertungen. Über diese Auswertung lässt sich die sehr deutliche Effektmodifikation mit dem Trennwert von 65 Jahren daher nicht entkräften. Man muss auch sagen, diese sehr deutliche Effektmodifikation bleibt auch zum finalen Datenschnitt erhalten.

Es wurde angesprochen, auch in den Stellungnahmen, dass es für diese Effektmodifikation keine biologische und keine klinische Rationale gegeben hätte. Ich finde, bevor man eine solche Effektmodifikation einfach wegdiskutiert, sollte man einen genauen Blick in die Daten werfen und in dieser Situation insbesondere in die Daten zu den unerwünschten Ereignissen. Wenn man da schaut, traten in der Subgruppe der über 65-Jährigen im Interventionsarm 20 Prozent mehr SUE auf als in der Subgruppe der unter 65-Jährigen. Das waren 67 versus 46 Prozent. Außerdem kam es in der Subgruppe der über 65-Jährigen im Interventionsarm zu rund 20 Prozent mehr Therapieabbrüchen aufgrund von UE als bei den unter 65-Jährigen. Das waren 54 Prozent gegenüber 33 Prozent. Ein solches Ungleichgewicht sieht man im Vergleichsarm nicht.

Im Studienbericht zeigt sich zudem, dass in der Gesamtpopulation mehr Todesfälle aufgrund von UE im Interventions- als im Vergleichsarm aufgetreten sind. Daher geht meine erste Frage an den pU. Wie verteilen sich die Todesfälle aufgrund von UE im Interventionsarm auf die Patienten unter bzw. über 65 Jahre?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Kranz. – Herr Dr. Sindern, Sie haben sich gemeldet. Möchten Sie dazu antworten?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich fange einmal an und würde dann an meine Kollegin, Frau Kerßenboom, übergeben. Ich möchte am Anfang nur auf zwei Worte eingehen. Herr Kranz, Sie haben gesagt, dass ich gesagt hätte, die Effektmodifikation sei ausgeräumt, oder wir wollten etwas wegdiskutieren. Ich glaube, wenn Sie sich die einleitenden Worte genau anhören, werden Sie feststellen, dass das sehr vorsichtig formuliert war. Das wollte ich nur vorweg sagen. – Jetzt würde ich gerne an meine Kollegin Frau Kerßenboom übergeben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich würde mich gerne noch einmal zu der Größe der Subgruppen äußern. Sie haben angesprochen, dass über 75 Jahre nur noch 50 Patienten jeweils im Arm sind. Wir haben uns dazu noch einmal extra die Subgruppe über 70 Jahre angeschaut. Da haben wir in beiden Armen über 100 Patienten. Das sind schon Größenordnungen, in denen wir uns das anschauen können.

In der Studie MARIPOSA hatten wir auch zwei Subgruppen präspezifiziert, einmal die zum Cut-off 65 und einmal die zum Cut-off 75. Wir sehen in diesen Subgruppen überall inkonsistente Effekte. Das haben wir ausführlich diskutiert und transparent beschrieben. Die Frage, die heute im Raum steht, ist, ob wir einen tatsächlichen Alterseffekt sehen können. Das haben wir bis jetzt diskutiert, dass das so nicht ist.

Zu Ihrer Frage mit den Grad-5-Ereignissen, wie die sich auf die Altersgruppe verteilen, das müssten wir noch einmal nachschauen. Das haben wir gerade nicht direkt vorliegen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kerßenboom. – Herr Kranz, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Kranz: Ja, auf die Daten warte ich noch. Ich hätte noch eine weitere Frage, die sich in diesem Zusammenhang an die Kliniker richtet. Ich hatte ausgeführt, dass die Therapieabbrüche bei den Patienten unter und über 65 Jahre doch sehr ungleich verteilt sind. Was bedeutet es für Patienten, wenn sie eine potenziell wirksame Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen müssen, und wie wirkt sich das auf die Prognose hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Tumorerkrankung aus?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte für den pU antworten? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Die Frage an den pU – –

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Entschuldigung. Herr Professor Griesinger zunächst, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es ist klar, wenn die Therapie abgebrochen wird – – Bei einer solchen Therapie muss man damit rechnen, weil immunologische Effekte vermutlich eine untergeordnete Rolle spielen, im Gegensatz zu den immunologischen Effekten bei PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren, wo wir sagen, dass die Prognose günstig ist, wenn sie Nebenwirkungen, also immune related adverse events haben und deshalb die Therapie abbrechen. Das sagen wir auch immer den Patienten bei der Prognose. Das Bremsende des Onkogen-Treibers ist dann weggenommen und spielt keine Rolle mehr.

Die Frage ist: Wenn sie das abbrechen, werden sie dann nicht weiter behandelt oder bekommen sie zum Beispiel einfach einen TKI weiter? Insofern ganz klar, wenn man abbricht, dann hat man eine ungünstige Prognose bei EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren. Das kann zum Teil durch eine Nachbehandlung kompensiert werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Herr Dr. Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich glaube, wir haben das schon oft gesagt, dass der Therapieabbruch aller Komponenten patientenrelevant ist und eine hohe Bedeutung hat. Es stellt wieder einen Wechsel für den Patienten dar, und das ist patientenrelevant. Meine Kollegin, Frau Kerßenboom, hat die Zahlen gefunden, die eben noch gefehlt haben. Ihr Einverständnis vorausgesetzt, würde sie das nachtragen

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja, gern. – Frau Kerßenboom, bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Herr Kranz, Sie hatten zu den Raten der Todesfälle gefragt. Hier sehen wir analog zu dem, was wir beim Gesamtüberleben sehen, eine statistisch signifikante Interaktion bei der 65-er Grenze. Wir sehen die aber wiederum nicht bei der 75-er Grenze. Darauf sind wir in der schriftlichen Stellungnahme sehr genau eingegangen, dass es sich bei der 65-er Grenze insbesondere um die frühen Ereignisse handelt. Die haben wir auch transparent beschrieben. Von daher ist das analog zum Gesamtüberleben hier inkonsistent, sodass nicht von einem tatsächlichen Alterseffekt ausgegangen werden kann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kerßenboom. – Herr Kranz, Fragen beantwortet?

Herr Dr. Kranz: Na ja, mich würden tatsächlich die absoluten Zahlen interessieren. Wie viele Patienten über 65 sind im Vergleich zu den Patienten unter 65 an UE verstorben?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Kerßenboom, können Sie dazu etwas sagen?

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Wir haben im Interventionsarm hier ein Verhältnis von 15 gegenüber 4 Prozent. Daher kommt auch die statistisch signifikante Aktion bei diesem Cut-off.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Kranz, eine Nachfrage?

Herr Dr. Kranz: Nein, das ist erst mal beantwortet. Ich würde das gerne noch einmal kurz zusammenfassen und hätte dann noch eine weitere Frage an den pU, wenn ich darf.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Kranz: Vor dem Hintergrund der gerade diskutierten Daten erscheint mir die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal Alter im Endpunkt Gesamtüberleben eigentlich nicht unplausibel oder irrational, sondern steht potenziell im Zusammenhang mit der hohen Toxizität der Intervention, die bei älteren Patienten zu mehr SUE und Therapieabbrüchen führt. Das Alter ist dabei sicherlich nur ein Merkmal, das auf Populationsebene mit weiteren Aspekten, zum Beispiel einer erhöhten Gebrechlichkeit oder verringerter körperlicher Resilienz, einhergeht. Dass es auf patientenindividueller Ebene nicht entscheidend ist, ob ein Patient heute oder morgen Geburtstag hat, das versteht sich, glaube ich, von selbst.

Ich hätte eine Frage an den pU. Im SAP haben Sie für die patientenberichteten Endpunkte Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung prädefiniert. Das sind sinnvolle Auswertungen, und eine Prädefinition ist erst einmal begrüßenswert. Aber diese Auswertungen finden sich nicht in den Studienunterlagen, nicht in Modul 4; und auch mit der Stellungnahme haben Sie die nicht nachgereicht. Können Sie bitte ausführen, warum die Ergebnisse prädefinierter Analysen nicht berichtet werden, und werden Sie uns diese Analysen noch zur Verfügung stellen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Kerßenboom, bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich habe das gerade schon einmal ausgeführt. Wir haben die Responderanalysen zur ersten Verschlechterung eingereicht. Wovon Sie gerade sprechen, ist das Hazard Ratio, also die Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Das haben wir für die MARIPOSA-Studie, da wir die vergleichbaren Beobachtungszeiten haben, nicht aufgeführt, weil die Überlebenszeitanalysen nicht erforderlich sind, wenn wir die vergleichbaren Beobachtungszeiten haben. Wenn das von Interesse ist, dann müssen wir das anfragen, das machen wir gerne.

Was wir aber eingereicht haben, sind die binären Auswertungen zur ersten Verschlechterung. Darauf würde ich gern noch einmal eingehen. In der Studie MARIPOSA sehen wir durch das fehlende Therapiemanagement, dass wir da gerade am Anfang für die Patienten potenziell verkürzte Zeiten haben. Wenn wir uns das anschauen, was wir zur ersten Verschlechterung eingereicht haben, dann sehen wir früh in der Morbidität, dass es einen Nachteil bei der Obstipation gibt. Den sehen wir später in der bestätigten Verschlechterung nicht mehr. Wir sehen aber in der Morbidität früh Vorteile bei Diarrhoe, Husten und auch dem EQ-5D VAS. Die Nachteile, die wir in den Lebensqualitätsskalen sehen, sind unabhängig davon, ob wir die erste oder bestätigte Verschlechterung anschauen. Aus den Ergebnissen, die wir zu den patientenberichteten Endpunkten besprechen, wird deutlich, wie wichtig das zusätzliche Therapiemanagement ist, das in der Studie MARIPOSA noch nicht zum Einsatz kam.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kerßenboom. – Herr Kranz, wären diese angekündigten Daten hilfreich und nützlich?

Herr Dr. Kranz: Das wäre zum einen nützlich, und zum anderen geht es mir nicht darum, ob die vorgelegten Analysen, die wir haben, adäquat sind, sondern nur, um das noch einmal klarzustellen, Ergebnisse zu prädefinierten Analysen nicht zu berichten, ist ein absolutes No-Go. Das ist potenziell ergebnisgesteuert. Wenn wir diese Analysen nicht erhalten, werden wir das bei der Bewertung des finalen Datenschnitts berücksichtigen müssen.

Ich hätte noch einen kleinen Punkt, nämlich, dass uns in der Stellungnahme und im Dossier aufgefallen ist, dass bei der Angabe der Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte potenziell ein Fehler vorliegt, und zwar scheinen dort die Zahlen zwischen Interventions- und Vergleichsarm in einer der Compliance-Rate-Spalten vertauscht zu sein. Können Sie sich das

noch einmal anschauen und uns dazu eine Rückmeldung geben? Das würde uns bei der Bewertung der Daten helfen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Kerßenboom, wenn Sie noch etwas liefern wollen, müsste das bis Ende der Woche bei uns sein.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Wir fragen an, ob das möglich ist. Zu den vertauschten Zahlen schauen wir uns das gerne einmal an.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Eberhardt, Sie haben sich gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ja, ich muss sagen, ich bin etwas irritiert. Ich meine, das ist eine hochkomplexe Fragestellung. Wir haben gesehen, dass wir hier die wichtigste Studie diskutiert haben, die MARIPOSA-2-Studie, wir haben aber auch gesehen, dass der Pharmaunternehmer multiple Studien dazu geliefert hat, wie man die Toxizität vermindern kann. Ich meine, die Verminderung der Toxizitäten ist erheblich. Es ist für mich relativ klar, dass man zum Beispiel mit der subkutanen und der prophylaktischen Gabe und mit der subkutanen Gabe zum Beispiel von Heparin und mit der prophylaktischen Gabe der entsprechenden Therapie für die Hautnebenwirkungen das Management komplett verändern kann.

Da kann ich natürlich nicht alleine von den Daten der MARIPOSA-Studie ausgehen, sondern muss in Zukunft, wie Bernhard Wörmann gesagt hat, eigentlich davon ausgehen, dass der Benefit noch viel größer werden wird, wenn die Toxizität vermindert ist. Ich denke, man kann nicht einfach darüber hinweggehen und sagen, ja, ja, das ist nun mal so, da sind jetzt mehr Leute, die abspringen. Aber erstens bleibt der Benefit so, wie er ist, zumindest vom OS, und das ist für uns immer noch der, sagen wir einmal, Hauptparameter. Das Zweite ist, die Toxizität wird vermindert werden, wenn es hinterher in der Klinik eingeführt wird, und das haben viele im klinischen Management schon gesehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Kranz, Sie möchten sich dazu äußern. Bitte.

Herr Dr. Kranz: Ja, zu Herrn Eberhardts Ausführungen: Auch wenn ich dem prinzipiell zustimme, müssen wir hier auf die Daten schauen, die einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Die Daten, die der pU zur Verminderung der Toxizität anführt, sind letztendlich keine Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Grundsätzlich wäre es denkbar, dass man aus diesen Studien noch indirekte Vergleiche erstellt, um potenziell diese bessere Berücksichtigung der Nebenwirkungen oder das bessere Handling der Nebenwirkungen in einem solchen indirekten Vergleich einführen zu lassen. Aber die einzige Studie, die uns aktuell für die Nutzenbewertung vorliegt, die die Fragestellung der Nutzenbewertung adressiert, ist die MARIPOSA-Studie, in der sich diese nachteiligen Effekte in der Kategorie der Nebenwirkungen nun einmal zeigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Kranz. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Kerßenboom, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich wollte nur nachreichen, Herr Kranz, in der Tabelle ist ein Dreher gewesen. Also die Zahlen sind da, aber einmal im Vertausch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sie korrigieren das bzw. teilen uns bis Freitag noch mit, was Sie uns mitteilen wollen. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. – Wir kommen zum Anwendungsgebiet B, Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation nach vorheriger Therapie. Sie haben schon umfassend eingeführt. Möchten Sie als pharmazeutischer Unternehmer zu Beginn noch eine Ergänzung einbringen?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich habe eingangs alles gesagt, was wir zu der Studie ausführen wollten. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Dann beginnen wir mit der Fragerunde. Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker. Daran schließt sich eine weitere Frage an. In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, dass bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel oder eine Therapie mit Pemetrexed in Kombination mit Platin eingeleitet werden kann. Ferner erläutern Sie, dass in der Versorgung die Kombination eines Platinderivates mit Pemetrexed nach Vortherapie mit Osimertinib eingesetzt wird. Daraus ergibt sich die folgende Frage: Wie schätzen Sie den Stellenwert einer Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel gegenüber einer Chemotherapie mit Platin, insbesondere Carboplatin, in Kombination mit Pemetrexed ein? Wer möchte antworten? – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): In Deutschland, würde ich sagen, ist dieses IMpower 150-Regime, um nicht vier Namen nennen zu müssen, also Paclitaxel, Carboplatin, Atezolizumab und Bevacizumab, aus verschiedensten Gründen ganz populär. Schaut man sich einmal in anderen Ländern um, dann schütteln die mit dem Kopf und sagen, so eine Quadrupeltherapie ist viel zu toxisch, und das machen wir mit unseren Patienten nicht. Die Daten für die IMpower 150-Gaben nach EGF-Rezeptor TKI-Versagen beruhen auf einer großen Studie, der IMpower 150-Studie. Da wurden retrospektiv post hoc, Patienten mit der EGF-Rezeptormutation angeschaut. Die waren auch nicht balanciert, und da ergab sich ein gewisser Vorteil für diese Quadrupelkombination. Wie gesagt, eine Post-hoc-Analyse-Studie war auf völlig andere Endpunkte gepowert, hat sich aber ein wenig in Deutschland, sagen wir einmal, etabliert. Es gibt aber noch weitere Phase-III-Studien, die genau diese Fragestellungen adressiert haben und die dann negativ waren. Aber wenn so ein Schema erst einmal etabliert ist, dann wird es gerne gegeben.

International ist der Standard bei einer Nachfolgetherapie nach einem TKI-Versagen ganz klar eine Chemotherapie-Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin, oder auch Paclitaxel und Carboplatin, überwiegend aber Pemetrexed. Da gibt es zwei große, prospektiv randomisierte Studien, eine mit Pembrolizumab und eine mit Nivolumab versus die reine Chemotherapie. Beide Studien waren komplett negativ, sodass man auch in großen Phase-III-Studien keinen Vorteil für eine zusätzliche Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors ableiten konnte. In manchen Ländern spielen bestimmte Therapien eine etwas größere Rolle. International ist die Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Carboplatin als nachfolgende Therapie ganz klar der Standard. Insofern ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie gewählt worden, ist MARIPOSA 2 völlig adäquat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur eine kurze Ergänzung: Wir knüpfen direkt an das an, was wir eben mit Ihnen diskutiert haben. Ganz kritisch bei diesen Patienten sind das Management von Nebenwirkungen und damit die Vertrautheit der jeweiligen Zentren mit diesen Therapien, warum wir es vorziehen sollen, so etwas in Zentren durchzuführen. Kritisch bei Atezolizumab ist, das ist klar, es ist ein Immuncheckpoint-Inhibitor, kann spezifische Nebenwirkungen haben. Patienten mit Autoimmunerkrankungen würden herausfallen. Kritisch bei Bevacizumab ist unter anderem der erhöhte Blutdruck. Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen wären nicht die richtigen Kandidaten. Deshalb haben wir Ihnen so offen dargestellt, dass es in Deutschland diese beiden Optionen gibt, dass wir aber den Vergleichsarm der Studie hier für korrekt gewählt halten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das letztlich bestätigen. Ich wollte nur noch mal sagen, dass Bevacizumab in Deutschland nicht so akzeptiert ist. Es gibt viele Zentren, die das eigentlich seltener einsetzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte eine zweite Frage an die Kliniker richten: In Ihrer Stellungnahme haben Sie angeführt, dass die untersuchte Kombination aus Amivantamab und Chemotherapie eine Behandlungsoption sei, deren Einsatz unter Abwägung von Nutzen und vermehrter Toxizität, also hier auch wieder dieses Thema, mit dem Patienten partizipativ zu entscheiden sei. Können Sie dazu bitte noch etwas näher ausführen? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich generell beantworten. Wie bei allen anderen, aber auch bei den vorherigen Diskussionen, geht es im Wesentlichen darum, die belastenden Nebenwirkungen mit dem Patienten zu diskutieren. Ich sage es jetzt etwas pragmatisch, Sie dürfen es trotzdem zitieren. Bei VTE-Prophylaxe kann man nicht ... (akustisch unverständlich) Das muss gemacht werden, weil wir Lungenembolien und schwere, auch belastende Thromboembolien nicht riskieren können. Hier geht es unter anderem um Hautnebenwirkungen. Wiederum platt: Das bringt den Patienten nicht um, kann aber sehr belastend sein. In der Situation einer rezidierten Erkrankung machen wir sowieso die partizipative Entscheidung. Wir sprechen sowieso mit dem Patienten, wenn wir verschiedene Optionen haben. Aber wir diskutieren natürlich auch, wie belastend jeweils Nebenwirkungen für die Patienten in ihrer Situation erlebt werden. Das betrifft dann vor allem die alten Patienten, und das ist das, was Wilfried Eberhardt sagte. Das sind heute die über 80-Jährigen, wo die Diskussion ist, wie belastend potenziell auch Arztbesuche oder Krankenhausaufenthalte für die Patienten sind. Das wollten wir damit reflektieren. Eigentlich ist es eine Selbstverständlichkeit, aber gerade in einer Diskussion, in der es um die Abwägung von mehr Nebenwirkungen oder etwas mehr Gewinn geht, hier beim progressionsfreien Überleben, hat das eine besondere Bedeutung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es ist nicht so ganz einfach, und es gibt auch Situationen, wo das ein ganz langsamer Progress ist. Wir schauen gerne einmal zwei, drei Monate oder vielleicht auch mal sechs Monate zu. Wenn eine Metastase von einem Zentimeter auf 1,3 Zentimeter wächst, dann ist sie komplett asymptomatisch. Dann muss man nicht gleich die Therapie umstellen. Das sind auch Abwägungen, die getroffen werden. Dann gibt es auch mal eine Oligoprogression, wo nur eine oder zwei Metastasen, die sehr gut in ein Strahlenfeld hineinpassen, den Progress definieren, wo man dann mit lokal-ablativen Verfahren eine sehr wirksame Therapie machen kann. Das fließt beim Shared Decision Making mit den Patienten in die Abwägung ein.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Dr. Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte das nur ergänzen: Den Typ A, den Frank Griesinger erwähnt hat, nennen wir Smoldering Progression, ganz langsame Progression. Das sieht man bei EGFR-Patienten immer mal wieder. Das ist zwar selten, aber durchaus möglich, und das muss man dann berücksichtigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Im Dossier und in der Stellungnahme haben Sie angeführt, dass Sie für eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit einer T790M-Mutation nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors der ersten oder zweiten Generation weiterhin Osimertinib als zweckmäßige Vergleichstherapie ansehen. Können Sie dies bitte noch einmal näher erläutern? – Frau Kerßenboom, bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich kann das gerne erläutern. Das ist eigentlich in Abhängigkeit der Leitlinie abgeleitet. Dazu können die klinischen Experten wahrscheinlich noch besser ausführen. Aber sobald ein anderer TKI als Osimertinib in der ersten Linie

eingesetzt wurde und es dann eine T790-Mutation gibt, empfiehlt die Leitlinie, hier noch einmal Osimertinib einzusetzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Möchten die Kliniker ergänzen? Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann kurz etwas dazu sagen. Das steht so in der Leitlinie, wir würden das auch so machen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit einer Common-Mutation, also Exon-19-, Exon-21-Mutation, heutzutage mit dem Erst- oder Zweitgenerations-TKI begonnen wird zu behandeln, ist eher die Ausnahme. Wir machen das eigentlich nur noch bei sogenannten Uncommon Mutations der Klasse 1 oder Compound Mutations, wo man auch mal mit Afatinib zum Beispiel behandeln kann. Ansonsten würde ich sagen, sind die meisten Patienten heutzutage in der Erstlinientherapie auf Osimertinib oder jetzt auf Kombinationstherapien eingestellt.

Ich will noch einen ganz kurzen Punkt zu der MARIPOSA 2-Geschichte machen: Ich habe vorhin die Biologie genannt. Klar, wir haben eine etwas erhöhte Toxizität, keine Frage. Wir würden uns auch bei der MARIPOSA 2 biologische Parameter wünschen, wo Patienten besonders ansprechen. Die haben wir leider nicht. Wir hatten die Idee, dass vielleicht die MET-Amplifikation hier besonders gut herauskommt. Da gab es erste Phase-I- und Phase-II-Studien, die das suggeriert haben. Das hat sich aber später nicht bestätigt. Das nur als kleiner Hinweis, dass wir uns noch einen spezifischeren Einsatz von zielgerichteten Medikamenten wünschen würden. Dennoch ist die MARIPOSA, was das PFS und das OS angeht, eindeutig positiv. Insofern würde ich das von meiner Seite unterstützen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Groß vom GKV-Spitzenverband. Bitte.

Frau Groß: Die Frage steht im Raum, auch nach Ihren Ausführungen zu der Vergleichstherapie in der MARIPOSA 2, inwieweit diese Studie für die Nutzenbewertung relevant ist. In der Studie sind Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 und 1 eingeschlossen, und es sind bei der zVT Patientengruppen nach dem ECOG-Status aufgeteilt. Die Frage ist jetzt: Inwieweit würde in der Praxis eine Unterscheidung nach dem ECOG-Status getroffen? Es sind nicht wenige Patienten, die in diesem Indikationsgebiet ECOG-Status 2 haben. Das ist die eine Frage, und das ist einmal bezogen auf die Therapie im Vergleichsarm, aber auch auf die Therapie im Interventionsarm. Inwieweit würde man bei einem ECOG-Status 2 möglicherweise von der Kombination mit Amivantamab Abstand nehmen? Im Zusammenhang damit würde ich auch gleich die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen, warum die Patientinnen und Patienten in diesem Anwendungsgebiet, wo der ECOG-Status eine recht große Rolle spielt, nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Zunächst Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Groß, ich beantworte das zunächst allgemein. Kritisch beim ECOG-Status ist, ob es ein ECOG-Status aufgrund der Erkrankung oder aufgrund von Komorbidität ist. Das haben wir versucht, in den Leitlinien sehr deutlich herauszuarbeiten. Konkret, wenn ein Patient sonst fit war und durch die Erkrankung in ein ECOG-2-Stadium gerutscht ist, dann würden wir mit der optimalen Therapie behandeln, keine Grenze dabei sehen. Wenn es ein Patient mit einer schwersten kardialen Insuffizienz ist oder einem völlig uneinstellbaren Diabetes mellitus und andere Komorbidität, dann würden wir uns zurückhalten. Insofern, nein, ich glaube, wir können das nicht so an dem ECOG-Stadium festmachen, weil wir sehen, bei denen, die krankheitsbedingt einen ECOG-Status haben, innerhalb von Tagen bis Wochen herunterrutschen, sozusagen in einen besseren ECOG-Status gehen. Deshalb: Ich drücke mich nicht vor der Antwort, aber das wäre die Realität.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Frau Kerßenboom, bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich wollte mich noch zu zwei Punkten äußern. Wir hatten das auch bei den Patientenzahlen mit angegeben. Da haben wir bei ECOG 2 ungefähr 20 Prozent. Da hatte das IQWiG angemerkt, dass das Potenzial noch überschätzt ist, weil wir da noch die 3- und 4-Patienten eingerechnet haben. Also das ist nicht der Großteil in dieser Linie.

Zu der Frage, wieso in der Studie MARIPOSA 2 keine ECOG-Patienten sind, ist zunächst einmal festzuhalten, dass die Zulassung für Amivantamab in diesem Anwendungsgebiet unabhängig des ECOG-Status ausgesprochen wurde. Die Frage für ECOG 2-Patienten in klinischen Studien, war bereits in mehreren Anhörungen Thema. Es ist tatsächlich so, dass in den meisten onkologischen Studien nur ECOG-0- und -1-Patienten eingeschlossen werden. Bei der Teilnahme an einer klinischen Studie geht es nicht nur um den Erhalt der Interventions- oder der Kontrolltherapie, sondern auch darum, dass die Patienten in der Lage sein müssen, dem Erhebungsplan der Studie zu folgen. Für Patienten, die einen ECOG-Status über 1 haben, ist der Aufwand, den eine klinische Studie mit sich bringt, in den meisten Fällen viel zu hoch. Um die Studien adäquat durchführen zu können, werden daher häufig nur Patienten eingeschlossen, die die Anforderungen der Studie erfüllen können. Dass wir keine Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen haben, bedeutet aber nicht, dass wir die Ergebnisse nicht übertragen können, und die Zulassung wurde auch unabhängig des ECOG-Status ausgesprochen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kerßenboom. – Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, danke. Ich kann das nachvollziehen, was aus klinischer Sicht gesagt wurde. Das Problem ist, wir haben weder Daten zu den Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten im ECOG-Status 2 sind, noch Daten zu Patienten, die aufgrund der Erkrankung im ECOG-Status 2 sind. Das ist leider das Problem, und hier haben wir auch diese zwei Patientengruppen gebildet. Insofern ist es relevant. Wir haben es auch immer im Indikationsgebiet als relevant angesehen, weil in der Leitlinie an einigen Stellen gesagt wird, dass es für die Therapieentscheidung eine Rolle spielt. So viel dazu und zu dem, was Frau Kerßenboom gesagt hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Groß. – Herr Broicher von der KBV hat sich gemeldet. Bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Nachfrage zu den Kriterien für die Therapieentscheidung zwischen Atezolizumab, Bevacizumab, Carbo- und Paclitaxel und der Chemotherapie. Das wären dann im Prinzip die Nebenwirkungen und die Komorbiditäten, die die Entscheidungen beeinflussen würden. Gibt es noch weitere Punkte? Könnten die Kliniker dazu noch einmal ausführen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich glaube, wir waren bei der ursprünglichen Entscheidung für die Vierfachkombination ein wenig getrieben. Das war die einzige Studie, die einmal einen Vorteil gezeigt hat, aber auf sehr schwache Beine gestellt, wie 30 Patienten pro Arm, so in dem Dreh. Als jetzt die weiteren Studien kamen, die auch negativ waren, glaube ich, ist das insgesamt geschiftet, dass man jetzt doch einfach gesagt hat, wir machen eine Kombinationstherapie. Das wird vielleicht in Essen etwas anderes gesehen als in Oldenburg. Die Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab fanden wir jetzt nicht so ganz schrecklich schlimm, also die Kombination, die zusätzliche Therapie. Aber wenn die Daten fehlen, dann würde man das jetzt auch nicht mehr machen bei einem ECOG-0-Patienten oder anders bei einem ECOG-1-Patienten. Insofern würde ich sagen, ich hätte jetzt keinen Therapiealgorithmus, wo ich sage, ich entscheide mich bei diesem Patientenbild für IMpower150 oder bei diesem anderen Patientenbild für die Kombination Chemotherapie. Das würde ich so formulieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Eberhardt, Sie haben sich gemeldet. War das nur der Kommentar oder wollen Sie das ausführen?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das war nur der Kommentar. Zu Frau Groß: Es gibt in der klinischen Medizin Situationen, das sind weiche Entscheidungskriterien. Das ist genau das Problem. Das ist auch das, was Bernhard Wörmann versucht hat; auszudrücken. Die Tumorkrankheit, die den ECOG bedingt, ist etwas, was man als Therapeut in der Situation bei den Patienten sieht, dann aufgrund der Gesamtkonstellation entscheidet und entscheidet, ob die Patienten mit so einer Therapie behandelt werden; ja oder nein. Ich habe das jetzt einmal etwas provokativ gesagt. Das ist eine klinische Art of Oncology. Das ist die Kunst der Onkologie, und nach 20, 30 Jahren in einem solchen Fach, sagen wir einmal, wird man ein wenig genauer, nicht 100 Prozent, definitiv nicht, aber man wird ein wenig genauer.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. Ist damit die Frage beantwortet, Herr Broicher?

Herr Broicher: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Letzter Aufruf. – Keine weiteren Fragen zum Anwendungsgebiet B. Einmal durchatmen und dann kommen wir zum Anwendungsgebiet C, hier Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR. Der Vollständigkeit halber auch an dieser Stelle: Möchte der pharmazeutische Unternehmer hier noch irgendetwas zu Beginn ergänzen.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Nein, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Dann beginne ich mit einer Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: In der Nutzenbewertung hat das IQWiG festgestellt, dass die Auswertungen zum vorgelegten 1. Datenschnitt nicht geeignet sind, da der zweite Datenschnitt von der EMA gefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Der 2. Datenschnitt habe zudem aufgrund der rund 40 Prozent längeren Nachbeobachtungszeit einen relevant höheren Informationsgehalt. Können Sie bitte erläutern, warum Sie für den 2. Datenschnitt lediglich Auswertungen zum Gesamtüberleben vorgelegt haben? Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer beantworten? – Zunächst Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich glaube, darauf bin ich in den einleitenden Worten sehr ausführlich eingegangen. Das, was das IQWiG „2. Datenschnitt“ nennt, ist das OS-Update. Ich habe ausführlich dargestellt, warum hier die Daten nur für das OS gecleant sind, bzw. haben wir das in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt. Für das OS liegen die Zahlen vor. Für die Nebenwirkungen haben wir das FDA-Sicherheitsupdate, das sind aktualisierte Daten. Für die Morbidität und Lebensqualität ist letztlich aus wissenschaftlicher Sicht der erste Datenschnitt aussagekräftig. Deshalb wurde das Cleaning dieses Datenschnitts zum Zeitpunkt, als die Anfrage der regulatorischen Behörden kam, nicht vorgenommen, und wir haben es auch nicht vor der Erstellung des Dossiers vorgenommen. Ich möchte das nicht noch einmal wiederholen, aber Sie haben für die Morbiditätsendpunkte, für die PRO, hier aussagekräftige und bewertbare Daten. Deshalb ist dieser 1. Datenschnitt, so wie er vorliegt, aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet. Bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte auch etwas dazu sagen. Vielleicht kann Herr Wörmann gleich noch etwas zu unserer Stellungnahme sagen. Ich will einmal sagen, dass diese Exon-20-Insertionsmutationen, und da bin ich jetzt wirklich ehrlich, in der klinisch-therapeutischen Onkologie ein Bereich gewesen ist, in dem wir eigentlich jahrelang völlig frustriert waren. Wir haben uns da herangetastet. Wir haben versucht, das mit den unterschiedlichsten TKI zu behandeln. Wir haben versucht, mit Chemoimmuntherapie zu behandeln, was Frank Griesinger schon gesagt hat. Wir haben sogar Bevacizumab eingesetzt. Es ist leider so, dass

das eine Gruppe von Patienten ist, bei denen wir uns bisher immer die Zähne ausgebissen haben. Jetzt haben wir mit der Kombination mit dem Amivantamab zum ersten Mal eine Kombination, die zumindest ein deutliches Signal zeigt und Hinweise auf einen Benefit bringt. Ich sage das nur noch mal: Das ist tatsächlich ein Unmet-Need gewesen. Deshalb sind wir extrem froh, wenn wir überhaupt eine Behandlungsoption in den Händen haben, bei der dieser Benefit zu sehen ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Wörmann hat sich auch gemeldet. Ich bin immer noch ganz irritiert über diese Ehrlichkeit. Aber ich denke eher, dass das unsere Anhörung kennzeichnet. Dennoch herzlichen Dank für Ihre Ausführungen. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jetzt fühle ich mich fast beleidigt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Nein, das müssen Sie nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Hauptpunkt ist, wir sehen hier eine Sprungverbesserung. Wenn Sie die Remissionsraten von Mitte 40 auf Mitte 70 Prozent anschauen, das sehen wir heute in dem Bereich nur noch ganz selten, und ein Hazard Ratio beim progressionsfreien Überleben von unter 0,5 ist ebenfalls ganz selten: hier 0,4. Insofern ist das für uns eine deutliche Verbesserung auch gegenüber anderen Anhörungen, die wir mit Ihnen hier ehrlich teilen dürfen. Deshalb ist für uns nachvollziehbar, dass das schon zugelassene Präparat in der Zweitlinientherapie eingesetzt wurde. Das waren nach den Zahlen, die wir hatten, 71 von 107 Patienten, die im Rezidiv sozusagen im falschen Arm waren und es dann bekommen haben, weil man das den Patienten bei diesem deutlichen Vorteil nicht vorenthalten konnte. Wir lesen das Dossier auch. Wir nehmen das auf, was Herr Kranz uns eben riet, nämlich sich die Daten und den Bericht anzuschauen, das haben wir in diesem Falle getan, aber auch das sind wir durchaus gewohnt. Nach meinem Verständnis von Kompensationsmöglichkeiten wäre das Two-Stage-Model methodisch das angemessene. Darüber kann man aber methodisch diskutieren. Wir sehen keine bessere Möglichkeit, der Realität gerecht zu werden, als den Patienten diese Kompensation anzubieten. Das heißt von uns aus, das ist ein deutlicher Vorteil, und für uns wird das der Standard werden, diese Kombination einsetzen zu müssen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Ich habe eine Wortmeldung von Frau Pitura von der KBV. Bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich auch an den pharmazeutischen Unternehmer und schließt an die Frage von Herrn Niemann an. Herr Sindern, Sie sagten gerade, das Cleaning für den 2. Datenschnitt wurde zum Zeitpunkt der regulatorischen Anfrage nicht vorgenommen. In Ihrer Stellungnahme haben Sie argumentiert, dass diese Prozesse, wenn man kein laufendes Cleaning vornimmt, einen Zeitraum von mehreren Monaten einnehmen können. Deshalb wollte ich fragen, warum Sie, auch wenn das Ihrer Auffassung nach kein wesentlicher Informationsgewinn ist – – Das IQWiG hat festgestellt, dass entsprechend Modulvorlage für alle erhobenen Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen sind, auch wenn das ursprünglich nur für das OS geplant war. Auch wenn Sie das anders bewerten, warum konnten Sie die Daten nicht nachträglich cleanen – der Datenschnitt ist von Ende Oktober 2023 – sodass das entsprechend der Modulvorlage eingereicht wird?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Sindern, bitte,

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Weil die Einschätzung war, dass die wissenschaftlichen Fragen aufgrund des 1. Datenschnitts zu beantworten sind. Für das OS wurden die Daten noch einmal gecleant, das ist relativ kurzfristig möglich. Aber für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte ist der 1. Datenschnitt aussagekräftig, so wie ich es begründet habe. Deshalb ist zu dem Zeitpunkt – – Vor zwei Jahren stand das nicht im Raum, ob man diesen Datenschnitt cleanet. Wir erwarten zum Ende des Jahres den finalen Datenschnitt. Der wird dann natürlich gecleant werden. Zu dem Zeitpunkt, als die Frage anstand, soll man ein

Cleaning durchführen, konnten alle Fragen beantwortet werden, die im Raum standen, also zu dem Zeitpunkt, als das IQWiG gesagt hat, der Datenschnitt wird nicht bewertet vor wenigen Wochen. Da hätte man jetzt kein Cleaning durchführen können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Sindern. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Kranz vom IQWiG hat sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Kranz: Ja. Einiges ist schon gesagt worden. Ich möchte noch einmal betonen, dass die Dossievorlagen eindeutig sind. Für den von der EMA angeforderten Datenschnitt sind für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Ausnahmen davon gelten nur, wenn von dem aktuellen Datenschnitt kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten ist. Es geht in diesem Fall aber um eine 40 Prozent längere Nachbeobachtungsdauer im Vergleich zum 1. Datenschnitt. Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten stand zu diesem Zeitpunkt noch unter Beobachtung. Es ist also von einem zusätzlichen Erkenntnisgewinn auszugehen, insbesondere bei den patientenberichteten Endpunkten, bei denen der Effekt zum Teil um das statistische Signifikanzniveau herum liegt. Sie haben die betroffenen Skalen in Ihrem Eingangsstatement selbst erwähnt.

Sie beschreiben jetzt in Ihrer Stellungnahme, dass Sie die Daten zu diesem von der EMA angeforderten Datenschnitt schlicht nicht umfassend aufbereitet haben. Wie Frau Pitura gerade gesagt hat, Zeit genug dafür hatten Sie, der Datenschnitt ist vom Oktober 2023. Es war Ihre Entscheidung, für die Nutzenbewertung nicht den relevanten Datensatz vorzulegen, obwohl Ihnen die Anforderungen lange bekannt waren, und die Konsequenz daraus ist ein inhaltlich unvollständiges Dossier.

Ich möchte an dieser Stelle klarstellen, dass es sich hierbei nicht um ein formales Vorgehen des IQWiG handelt, auch wenn uns das in den Stellungnahmen erneut vorgeworfen wird. Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Basis des aktuellsten präspezifizierten bzw. von der Zulassungsbehörde angeforderten Datenschnitts, weil dieser den größten Informationsgehalt hat. Das hat nichts mit Formalismus zu tun, sondern es ist schlicht gute wissenschaftliche Praxis. Daten zu erheben und diese nicht auszuwerten, ist hingegen nicht sinnvoll und schwierig zu begründen.

Ich hätte auch eine Frage: Sie haben gerade den finalen Datenschnitt erwähnt, der für Q4/2025 erwartet wird. Wann stehen diese Daten voraussichtlich zur Verfügung?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Meißner von Johnson & Johnson hat sich gemeldet. Können Sie auch darauf eingehen?

Frau Meißner (Johnson & Johnson): Das kann ich gerne beantworten. Ich würde gerne konkret auf diesen Punkt eingehen, welchen Informationsgewinn man von dem 2. Datenschnitt erwarten konnte, dem Ad-hoc-OS-Update. Wenn wir uns nur die Morbidität konkreter anschauen, als wir das sowieso schon getan haben, würde ich gerne darauf eingehen, dass wir hier mediane Nachbeobachtungszeiten von elf Monaten im Interventions- und zehn Monaten im Kontrollarm haben. Was meinen wir damit genau, wenn wir sagen, die Morbiditätsergebnisse waren schon aussagekräftig und belastbar?

Es ist tatsächlich so, dass wir bei dieser Erkrankung die rapiden Verschlechterungen schon früh sehen, dass die meisten Mediane in den patientenberichteten Endpunkten schon nach drei bis acht Monaten erreicht werden und das im Interventions- und im Kontrollarm sowohl bei Skalen, die einen Vorteil zeigen und die auch keinen Vorteil zeigen. Also wir können hier schon viele Aussagen treffen. Zum 1. Datenschnitt hatten wir hier wirklich Ereignisraten von mindestens rund 50 Prozent bei den Skalen, die signifikant sind, und die gehen bis 80 Prozent.

Also sehen wir hier wirklich hohe Ereignisraten. Wie Herr Sindern eingangs gesagt hat, sehen wir nur wenige Zensurierungen, die jetzt vor dem Erreichen der Mediane in beiden Studienarmen eingetreten sind.

All das in dem Datenschnitt liegt vor, den wir vollständig im Dossier eingereicht haben. Aus unserer Sicht ist das deshalb belastbar und sollte herangezogen werden, vor allem, weil wir insgesamt ein konsistentes Bild sehen. Wir haben gesagt, wir sehen hier mehrere Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität. Die Fachgesellschaften haben das auch angesprochen. Wir sehen das auch in den klinisch relevanten Endpunkten, also im PFS, im Tumoransprechen, und wir sehen es in der Zeit bis zur symptomatischen Progression, dass hier insgesamt ein konsistentes Bild vorliegt, das aus unserer Sicht wirklich belastbar ist.

Zum finalen Datenschnitt können wir sagen, dass das eine ereignisgesteuerte Studie ist und dass wir deshalb nicht ganz genau abschätzen können, wann dieser Datenschnitt tatsächlich gemacht wird. Die aktuelle Schätzung ist, dass das Ende dieses Jahres passieren wird. Das wird jetzt vorbereitet, dass alle Endpunkte über alle Kategorien gecleant werden. Danach können wir den auswerten und die Ergebnisse sehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Meißner. – Herr Kranz, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Kranz: Ja, die Frage ist dahin gehend beantwortet, wann mit den Daten zu rechnen ist. Ich stimme in der Argumentation nicht zu, dass das Erreichen der medianen Zeit ausreichend ist, um davon auszugehen, dass sich an den Ergebnissen nichts mehr tut, sondern das hängt stark davon ab, wie deutlich die Effekte sind, die man bis zu diesem Zeitpunkt beobachtet hat. Wie eben gesagt, da schwanken die P-Werte knapp um das Signifikanzniveau. Das heißt, wenige zusätzliche weitere Ereignisse können dazu führen, dass man hier nachher zu einem anderen Fazit kommt, und das spielt natürlich eine Rolle. Deshalb ist hier von einem höheren Informationsgehalt des späteren Datenschnitts auszugehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? Letzter Aufruf: Weitere Fragen zum Anwendungsgebiet C. – Das ist nicht der Fall. – Der pharmazeutische Unternehmer erhält jetzt die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte in einem Schlusswort zusammenzufassen. Möchten Sie, Herr Dr. Sindern?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ja, das mache ich sehr gerne. Vielen Dank. – Wir haben drei Studien diskutiert, und ich würde sie in der Reihenfolge zum Abschluss noch einmal zusammenfassen, wie wir sie in der Anhörung hatten. Ich glaube, das wichtigste Thema für die erste Studie, die MARIPOSA-Studie, war, ob die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib in Abhängigkeit vom Alter unterschiedlich wirkt. Wir haben eingangs die Gesamtschau über alle Analysen vorgestellt, und es zeigt sich kein konsistenter Effekt durch das Merkmal Alter.

Es war ein Thema in der Anhörung, dass es keine biologische Rationale für eine Effektmodifikation gibt. Die Gesamtschau über alle Analysen zeigt, dass die Ereignisse nicht über alle älteren Patienten verteilt vorkommen, sondern sich in der Altersgruppe der 65- bis 75-Jährigen häufen, und sie sind früh im Verlauf der Studie aufgetreten. Die EMA hat sich das auch angeschaut, die ersten sechs Monate in dieser Altersgruppe. Bei der Mehrheit der Fälle ist hier die Progression der Erkrankung als Todesursache dokumentiert oder aufgrund der Art des Ereignisses naheliegend. Ich wiederhole das hier, weil die Altersverteilung der Fälle, bei denen die Progression Grund des Ereignisses war, einem Zufallseffekt unterliegen kann.

Es gibt eine zweite unerwartete Verschiebung in dieser Studie. Das war die Tatsache, dass die älteren Patienten auch im Kontrollarm länger gelebt haben. In der Gesamtschau über alle Analysen zeigt sich daher kein konsistenter Effekt auf die relative Wirksamkeit von Amivantamab. Das in Verbindung mit der Abwesenheit einer biologischen Rationale erlaubt dann zu sagen, dass ein falsch-positiver Effekt in dieser Subgruppenanalyse mit dem Alter jünger oder älter 65 Jahre möglich ist und daher nicht von einer tatsächlichen

Effektmodifikation ausgegangen werden kann. Der Vorteil im Gesamtüberleben ist da, und er ist deutlich beim Hazard Ratio von 0,75, ich glaube, der Überlebensvorteil wurde davor gehoben.

Das zweite wichtige Thema zu dieser Studie war die Verträglichkeit von Amivantamab. Die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib ist im Vergleich zu Osimertinib ein intensiveres Therapieregime. Wir haben hier insbesondere über die kutanen Nebenwirkungen, über die VTE- und infusionsbedingten Reaktionen gesprochen. Wir haben in weiteren kontrollierten Studien gezeigt, dass sich das Management der Nebenwirkungen effektiv verbessern lässt. Das ist das prophylaktische Hautmanagement, wodurch sich die Anzahl der höhergradigen dermatologischen Ereignisse im Vergleich zum Vorgehen in der Studie MARIPOSA halbieren lässt. Die Studie COCOON hat gezeigt, dass sich Lebensqualitätsskalen durch dieses prophylaktische Hautmanagement im Vergleich zum Vorgehen in der Studie MARIPOSA signifikant verbessern lassen.

Die thromboembolischen Ereignisse können auf den Level der Grunderkrankung gesenkt werden. Das haben wir in der Studie PALOMA 3 zeigen können. In der Studie MARIPOSA 2, das sind die Patienten nach einem TKI und mit Progress – – Ich denke, man kann sagen, dass die Chemotherapie hier als Teil der zVT angesehen werden kann, weshalb die Studie MARIPOSA 2 für die Nutzenbewertung geeignet ist, und die Daten liegen vor. In dem fortgeschrittenen Patientenkollektiv zeigt sich der Zusatznutzen in einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben, und er ist mit einem signifikanten PRO-Vorteil in der Lungenkrebs-Symptomatik verbunden.

Die dritte Studie PAPILLON: Hier haben wir vor allen Dingen über den Datenschnitt gesprochen. Wir haben begründet, warum aus dem vorliegenden 1. Datenschnitt zu allen Endpunktkategorien belastbare Aussagen getroffen werden können. Dabei geht es hier hauptsächlich um die Kategorien der Morbidität und Lebensqualität; denn aus den Informationen zu den späteren Datenschnitten – damit meine ich das OS-Update und den FDA-Sicherheitsdatenschnitt – ist offensichtlich, dass zu diesem späteren Datenschnitt keine neue Information gegenüber dem 1. Datenschnitt vorliegt. Die Patienten mit Exon-20-Mutation haben frühe Progresse, und die Morbiditäts- und Lebensqualitätseignisse treten bereits früh im Verlauf der Studie ein.

Im 1. Datenschnitt erreichen die statistisch signifikanten Vorteile der patientenberichteten Endpunkte bereits in beiden Armen die mediane Zeit bis zum Ereignis, und es sind nicht nur vereinzelt signifikante Vorteile, sondern vier signifikante in der Morbidität und ein signifikanter Vorteil in der Lebensqualität. Die Mediane liegen für fast alle Endpunkte deutlich unter der medianen Nachbeobachtungszeit und der medianen Behandlungsdauer im 1. Datenschnitt. Nur sehr wenige Zensierungen erfolgen vor dem Erreichen der Mediane. Das zeigt, dass keine wesentlichen Änderungen des Effektschätzers zu erwarten sind, auch wenn die Patienten noch unter Beobachtung stehen.

Es sind in der Studie PAPILLON bereits viele Ereignisse eingetreten, und ihre Verteilung zwischen den Studienarmen ist deutlich, sodass belastbare Aussagen aufgrund des 1. Datenschnitts gemacht werden können. Die Ereignisdaten liegen hier zwischen knapp 50 und 80 Prozent. Die Vorteile in den PRO zeigen sich in der Lebensqualität, in dem längeren Erhalt der kognitiven Funktionen und in der Morbidität, in der Vermeidung oder Verzögerung von Dyspnoe, Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen. Konsistent dazu zeigt sich eine deutliche signifikante Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression mit einem Hazard Ratio von 0,6 und einer oberen Grenze des Konfidenzintervalls von 0,93. Daher erlaubt der erste Datenschnitt die Ableitung des Zusatznutzens. Das Dossier ist aus unserer Sicht inhaltlich vollständig, und der Zusatznutzen für die Patienten mit Exon-20-Mutationen in der Studie PAPILLON ist beträchtlich. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Sindern. – Damit sind wir am Ende der Anhörung, die sehr umfassend und intensiv war. Ich darf Ihnen allen herzlich für die Beiträge

und die Beteiligung danken, insbesondere den klinischen Experten, die uns heute wieder Rede und Antwort gestanden haben. Dafür vielen Dank. Wir werden im Unterausschuss das Vorgetragene werten und diskutieren, was heute beraten wurde und dann zu entsprechenden Beschlüssen kommen. Vielen Dank für Ihre Teilnahme. Ich darf Ihnen noch einen guten Tag und eine gute Restwoche wünschen. Bis demnächst. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 12:18 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-265 Amivantamab

Stand: Dezember 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Amivantamab

[Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC nach Progress mit drittgenerations-TKI, Exon19-Deletion oder Exon21-Substitutionsmutationen des EGFR]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ • Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden ALK-, ROS1-, BRAF-, KRAS G12C-, METex14-, RET-Mutationen wurden nicht berücksichtigt. • Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Atezolizumab (nicht-plattenepithelial, Erstlinie): Beschluss vom 02.04.2020 • Atezolizumab (EGFR-Mutation, nach Chemotherapie): Beschluss vom 16.03.2018 • Osimertinib (EGFR-Mutation, nach EGFR-TKI): Beschluss vom 19.10.2017 Richtlinien: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): – Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche
--	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfende Arzneimittel:	
Amivantamab L01FX18 Rybrevant	<u>Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)) und Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltete.
Zytostatika:	
Carboplatin L01XA02 generisch	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01	Kombinationstherapie folgender Malignome:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Riboposid	– Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 generisch	<u>Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC):</u> Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin	Kombinationschemotherapie:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
L01CA03 Eldesine	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Gefitinib L01XE02 Iressa®	IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).
Osimertinib L01XE35 Tagrisso®	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: - Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC.
Antikörper:	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</u> Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1). [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-265 (Amivantamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 21. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	9
Referenzen	42

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immuncheckpointinhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrates
OS	Gesamtüberleben
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PRS	Progressionsfreies Überleben
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinasase-Inhibitor
TRAE	Treatment-related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Fortgeschrittenes NSCLC mit EGFR-Mutation nach Vortherapie

Hinweis zur Synopse: Evidenz zu METex14-Skipping wurde in der Evidenzsynopse nicht berücksichtigt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.06.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2468 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie von NICE von Juli 2023 und eine neue Version der deutschen S3-Leitlinie identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Qian X et al., 2022 [8].

Efficacy of immune checkpoint inhibitors in EGFR-Mutant NSCLC patients with EGFR-TKI resistance: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this meta-analysis was to evaluate the efficacy of ICIs alone and in combination therapies in patients with advanced NSCLC resistant to EGFR-TKI

Methodik

Population:

- NSCLC patients with EGFR mutation who experienced disease progression after TKI treatment

Intervention:

- any PD-1/PD-L1 inhibitor single drug and its combination with immunotherapy, chemotherapy, targeted therapy or antiangiogenic therapy

Komparator:

- docetaxel single drug or combined chemotherapy

Endpunkte:

- median OS, median PFS, ORR, and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, EMBASE, and MEDLINE. The retrieval time limit was from the establishment of each database to 10 March 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane bias risk assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs with 4,292 patients

Charakteristika der Population:

Study (year)	Phase	Sample size	Female	Non-smokers (%)	EGFR mutation	Intervention arm (n)	Control arm (n)	Median OS (mo)	Median PFS (mo)	ORR (%)
Checkmate057 (2015)	III	582	263	20	82	Nivolumab (44)	Docetaxel (38)	12.2 vs. 9.4	2.3 vs. 4.2	NG
KEYNOTE-010 (2016)	II/III	1034	400	18	86	Pembrolizumab (60)	Docetaxel (26)	10.4 ^a vs. 12.7 ^b vs. 8.5	5* vs. 5.2 ^b vs. 4.1	NG
OAK (2017)	III	850	330	18	85	Atezolizumab (42)	Docetaxel (43)	13.8 vs. 9.6	NG	NG
PROLUNG (2020)	II	78	50	43	25	pembrolizumab + docetaxel (12)	Docetaxel (13)	8.3 vs. 13.1	6.8 vs. 3.5	58.3 vs. 23.1
IMpower150 (2022)	III	1202	482	20	123	A: Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel (34) B: Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel (45)	Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel (44)	26.1 vs. 21.4 vs. 20.3	10.2 vs. 6.9 vs. 7.1	70.6 vs. 35.6 vs. 41.9
ORIENT-31 (2022)	III	444	261	70	444	A: Sintilimab + IBI305 + Pemetrexed + Cisplatin (148) B: Sintilimab + Placebo2 + Pemetrexed + Cisplatin (145)	Placebo1 + Placebo2 + Pemetrexed + Cisplatin (151)	NG	6.9 vs. 5.6 vs. 4.3	43.9 vs. 33.1 vs. 25.2
WJOG8515L (2022)	II	102	59	56	102	Nivolumab (52)	Carboplatin + Pemetrexed (50)	20.7 vs. 19.9	1.7 vs. 5.6	9.6 vs. 36.0

^aPembrolizumab, 2 mg/kg arm.

^bPembrolizumab, 10 mg/kg arm.

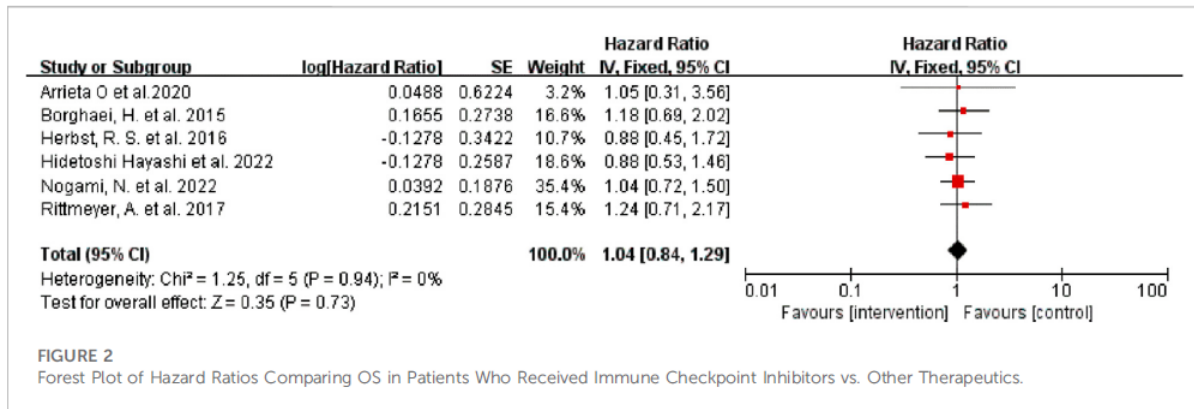
NG, not given; IBI305, Biosimilar

Qualität der Studien:

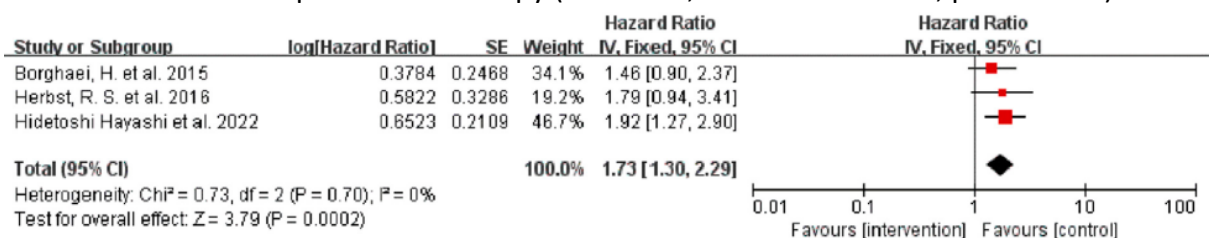
Study	Arriola O et al. 2020	Borghaei, H. et al. 2015	Herbst, R. S. et al. 2016	Hidetoshi Hayashi et al. 2022	Nogami, N. et al. 2022	Rittmeyer, A. et al. 2017	S. Lu et al. 2022
Random sequence generation (selection bias)	?	?	?	?	?	?	?
Allocation concealment (selection bias)	?	?	?	?	?	?	?
Blinding of participants and personnel (performance bias)	?	?	?	?	?	?	?
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?	?	?	?	?	?	?
Incomplete outcome data (attrition bias)	?	?	?	?	?	?	?
Selective reporting (reporting bias)	?	?	?	?	?	?	?
Other bias	?	?	?	?	?	?	?

Studienergebnisse:

- Overall Survival: The results showed that there was no significant difference in median OS between the intervention group and the control group (HR = 1.04, 95% CI: 0.84–1.29, p = 0.73), regardless of whether the intervention was monotherapy or combination therapy.



- PFS: Six of the seven studies reported the median PFS of patients, and one did not. In the monotherapy group, there was no improvement in PFS, and traditional chemotherapy showed better efficacy (HR = 1.73, 95% CI: 1.30–2.29, $p = 0.0002$). The pooled results showed that ICI-based combination therapy could prolong PFS, with a pooled HR of 0.62 (95% CI: 0.45–0.86, $p = 0.004$). Subgroup analysis according to the specific administration scheme showed that ICI plus chemotherapy was beneficial with respect to PFS. Notably, the effect of ICI plus antiangiogenesis agents plus chemotherapy was better than ICI plus chemotherapy (HR = 0.49, 95% CI: 0.37–0.64, $p < 0.00001$).



Summary Hazard Ratios in monotherapy group

- Analysen nach Therapieregimen

Outcome indicator	Treatment	Subgroup	No. of studies	Test for overall effect			Heterogeneity	
				HR/OR	95% CI	<i>p</i> value	<i>I</i> ²	<i>p</i> value
PFS	Combination therapy	Total	3	0.62	0.45–0.86	0.004	8%	0.34
		ICI + Chemotherapy	3	0.77	0.61–0.98	0.03	41%	0.19
		ICI + Anti-angiogenesis agents + Chemotherapy	2	0.49	0.37–0.64	<0.00001	0%	0.53
OS	Monotherapy	Total	4	1.04	0.79–1.37	0.79	0%	0.74
	Combination therapy	Total	2	1.04	0.73–1.48	0.82	0%	0.99
		ICI + Chemotherapy	2	1.14	0.73–1.80	0.56	0%	0.88
		ICI + Anti-angiogenesis agents + Chemotherapy	1	0.91	0.53–1.59	0.73	-	-
ORR	Combination therapy	Total	3	1.84	1.28–2.66	0.001	0%	0.49
		ICI + Chemotherapy	3	1.36	0.90–2.07	0.15	44%	0.17
		ICI + Anti-angiogenesis agents + Chemotherapy	2	2.53	1.64–3.91	<0.00001	0%	0.47

- Adverse Events: We investigated all-grade treatment-related adverse events (TRAEs), grade ≥ 3 TRAEs, and TRAEs leading to discontinuation of included studies. Compared with traditional chemotherapy, ICI monotherapy did not cause more serious adverse reactions, whether all-grade TRAEs (RR = 0.78, 95% CI: 0.75–0.82, $p < 0.00001$), grade ≥ 3

TRAEs (RR = 0.34, 95% CI: 0.24–0.47, $p < 0.00001$), or TRAEs leading to discontinuation (RR = 0.55, 95% CI: 0.33–0.90, $p = 0.02$). There was no significant difference in the frequency of all-grade TRAEs (RR = 1.01, 95% CI: 0.96–1.06, $p = 0.70$) and grade ≥ 3 TRAEs (RR = 1.01, 95% CI: 0.84–1.20, $p = 0.95$) between the combination therapy and chemotherapy groups; however, combination therapy was associated with more TRAEs leading to discontinuation (RR = 2.00, 95% CI: 1.18–3.40, $p = 0.01$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, compared with chemotherapy, ICI monotherapy as a second-line or third-line treatment did not significantly improve the survival of patients with EGFR-TKI resistant NSCLC according to the data analyzed. For patients with EGFR mutation, based on the reports included in this study, the expression state of PD-L1 does not have a significant impact on the effect of monotherapy. In PD-L1+ patients, combination therapy has shown good efficacy. Further investigation of the mechanisms of PD-L1 expression and drug resistance will help to guide subsequent immunotherapy. Combination therapy seems to play a better role than monotherapy; however, according to the results of our analysis, the efficacy of ICI combined with chemotherapy needs further study. The combination of ICIs with chemotherapy or antiangiogenic agents showed considerable efficacy. Owing to the limited sample size, the therapeutic value of this combination treatment scheme needs to be verified using more clinical trial data.

ICI-based combination therapy could be used as a follow-up treatment option for patients with EGFR-TKI-resistant NSCLC, especially the combination of ICIs with chemotherapy or antiangiogenic agents. There was no significant difference in all grade TRAEs between the combination group and the control group, but it should be emphasized that combination therapy was related to a higher incidence of TRAEs leading to discontinuation, which requires close attention.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [3].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Version 2.2, Juli 2023 (AWMF-Registernr. 020-007)

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 – Leitlinienreport [2].

Fragestellung

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Version von 2018

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Diese Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig maximal jedoch 5 Jahre (2027).

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierung für den Zeitraum 2016-2022

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2018“) unterschieden in A/B/O, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln

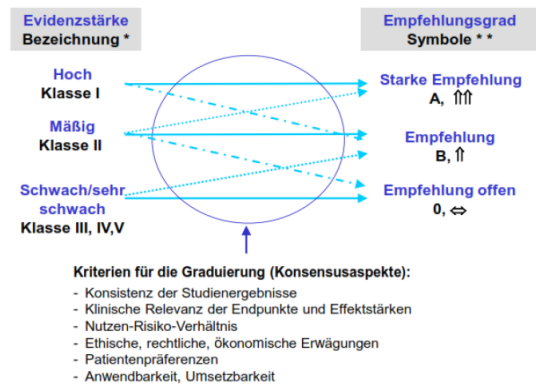


Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten 'body of evidence', schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

**: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [1]

Empfehlungen

8.6.1 Allgemeine Prinzipien (inkl. molekul. Testung und Erhebung des Performance Status)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.65	Die mediane Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV beträgt bei unselektionierter Behandlung 8-18 Monate und ist deutlich günstiger bei der zielgerichteten Therapie von ausgewählten, therapeutisch angehbaren molekularen Veränderungen (Median bis > 4 Jahre). In dieser Situation sollte von Beginn der Behandlung an ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem interdisziplinären Betreuungskonzept (z. B. in zertifizierten Krebszentren) ermöglicht werden.			EK
8.66	Neben der medizinischen Behandlung sollten die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen und der frühen palliativen Therapie angesprochen werden.			EK
8.67	Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z.B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung, Bronchialobstruktion.			EK
8.68	Bei prätherapeutischer Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung (möglichst innerhalb 10 Arbeitstagen nach Diagnosestellung) und -Umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der empfohlenen Therapie) gewährleistet sein.			EK
8.69	Vor Einleitung der Therapie soll der ECOG Performance Status erhoben werden.			EK
8.70	Vor Einleitung einer Therapie soll geprüft werden, ob eine OMD (oligometastatic disease) Situation mit einem potentiell kurativen Ansatz vorliegt.			EK

8.6.2 Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.6.2.1 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 0-1

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.71	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll: - eine Monotherapie mit Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder - Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Nivolumab und Ipilimumab mit Chemotherapie als Erstlinientherapie angeboten werden.	A	1b	[366]; [367]; [368]; [369]; [370]

8.6.2.2 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ und ECOG 0-1

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.72	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Expression $< 50\%$ sowie einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden, z.B. eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Taxan kombiniert mit Pembrolizumab oder eine Therapie mit platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab/Ipilimumab.	A	1b	[367]; [371]; [372]
8.73	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden.	A	1	[373]; [253]; [374]; [375]; [376]; [377]; [378]; [379]; [380]; [381]

8.6.2.3 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $\geq$ 50 % und ECOG 2

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.74	Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq$ 50 % der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit: • Atezolizumab ($\geq$ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq$ 50% der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq$ 50% der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.			EK

8.6.2.4 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $<$ 50 % und ECOG 2

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.75	Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z. B. Carboplatin/Paclitaxel angeboten werden.	A	1a	[382]
8.76	Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden.			EK
8.77	Patienten mit Stadium IV NSCLC ECOG 2 können Immuntherapie bzw. Chemotherapie zusätzlich zu „Best Supportive Care“ angeboten werden.			EK

8.6.3 Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.78	Bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Immuntherapie angeboten werden. In der Regel erfolgt diese als Chemo-Immuntherapie: • Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab • Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab • Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab +Ipilimumab über 2 Jahre	A	1a	[366]; [187]; [383]; [367]; [384]; [385]; [386]; [387]; [388]; [389]; [390]; [369]; [370]
8.79	Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit: • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.	A	1	[366]; [367]; [368]
8.80	In aller Regel sollte nach 2 Zyklen (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen.		EK	



Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.81	Bei radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen.	A	1a	[366]; [187]; [383]; [367]; [384]; [385]; [391]; [386]; [388]; [390]; [392]; [369]; [370]
8.82	Die Gesamtdauer der Chemo-ICI-Therapie bzw. der ICI-Monotherapie ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt.		EK	
8.83	<u>Patienten mit besonderen Risikofaktoren für eine ICI-basierte Therapie</u> Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig. Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV-Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.		EK	



Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.84	Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplattenepithelialer Histologie, die für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG 0-1) sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erhalten. Folgende Schemata werden empfohlen: • Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, • Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten, • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.	A	1b	[153] ; [393] ; [394] ; [395] ; [396] ; [397] ; [398] ; [399] ; [400] ; [401] ; [402] ; [200] ; [203] ; [205] ; [403] ; [404] ; [405] ; [406] ; [407] ; [408] ; [409] ; [410] ; [411] ; [412] ; [413] ; [414] ; [415] ; [416]
8.85	Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit: • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.		EK	

8.6.4 Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.86	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Kombinations-Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie soll eine Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten angeboten werden.	A	1b	[417]; [418]; [419]; [420]; [421]; [422]; [423]
8.87	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie soll ein PD1-bzw. PD-L1 Antikörper in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	A	1b	[422]
8.88	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikation, die in der Erstlinie einen Immuncheckpoint-Inhibitor mono erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: Cis-oder Carboplatin + Taxan oder Gemcitabine oder Vinorelbin.	EK		
8.89	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit ECOG 2 ohne Kontraindikationen gegen eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie kann Atezolizumab oder Nivolumab (unabhängig vom PD-L1 Status) oder Pembrolizumab (PD-L1 $\geq 1\%$) in der Zweitlinientherapie angeboten werden.	0	5	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.90	Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV nach Erstlinien-Kombinations-Chemotherapie mit/ohne Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) und ohne Kontraindikationen gegen einen Angiogenese-Inhibitor sollte eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden. Eine Drittlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten, mit einer Monotherapie wie Gemcitabine oder Vinorelbine, kann bei gutem ECOG (0-1) angeboten werden	0	1b	[423]
8.91	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom Stadium IV, die als Zweitlinientherapie eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen eine Drittlinientherapie aufweisen, kann Docetaxel +/- Ramucirumab angeboten werden.	0	1b	[422]; [424]

8.6.5 Systemtherapie (Zweitlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.92	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Diese richtet sich nach der erfolgten Erstlinientherapie.	B	1b	
8.93	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ und ECOG 0-2 ohne Kontraindikationen, die in der Erstlinie Atezolizumab oder Cemiplimab oder Pembrolizumab, erhalten haben, sollte für die Zweitlinie eine platinbasierte Chemotherapie angeboten werden. Therapieoptionen sind: • Cis- oder Carboplatin, Pemetrexed, Gemcitabin oder Vinorelbin • Carboplatin, (nab-) Paclitaxel $\pm$ Bevacizumab	A	1b	



Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.94	Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die in der Erstlinie eine Immunchemotherapie erhalten haben, sollte eine weitere Therapielinie angeboten werden. Therapieoptionen sind: • Docetaxel ± Nintedanib oder Ramucirumab • Pemetrexed	B	1b	

8.6.6 Systemtherapie bei Patienten mit aktivierender Mutation des EGF-Rezeptors (ECOG 0-4)

8.6.6.1 Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.95	Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	A	1a	[425]; [426]; [427]; [428]; [429]; [430]; [431]; [432]; [433]; [434]; [435]; [436]; [437]
8.96	Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden.	B	1b	[438]
8.97	Aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen sollte die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.	EK		
8.98	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	EK		
8.99	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	EK		
8.100	Bei Patienten mit uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden.	B	3b	[439]; [440]; [436]
8.101	Bei Patienten mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR TKI Osimertinib erfolgen.	A	1b	[441]
8.102	Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab.	A	3	[442]

8.6.6.2 Resistenzmechanismen auf Erst-/Zweit-Generations-TKI vs. Drittgenerations-TKI und entsprechende Zweitlinientherapie bei EGFR mutierten Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.103	Bei Nachweis einer erworbenen EGFR-TKI-Resistenz durch Akquisition einer EGFR-T790M-Mutation und wenn Osimertinib nicht in der Erstlinie eingesetzt wurde, soll eine Therapie mit Osimertinib angeboten werden.	A	1b	[443]; [444]
8.104	Bei Nachweis von Resistenzmechanismen, die potenziell therapierbar sind, sollten Patienten in Studien eingeschlossen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte der Einsatz von potenziell wirksamen Substanzen, ggf. nach Diskussion in einem Thorax-Onkologischen Tumorboard, unabhängig vom Zulassungsstatus erwogen werden.	EK		
8.105	Bei oligoproredienten Fällen sollte eine adäquate Bildgebung und ZNS-MRT erfolgen und die Möglichkeit einer Lokalthherapie interdisziplinär geprüft werden. Wegen der Möglichkeiten der lokalen Therapie bei ZNS-Metastasen sollte eine adäquate Bildgebung von ZNS-Metastasen in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 6 oder 12 Monate auch bei asymptomatischen Patienten erfolgen.	EK		
8.106	Bei fehlendem Nachweis einer erworbenen EGFR-T790M-Mutation und fehlendem Nachweis von weiteren therapierbaren genetischen Alterationen sollte analog zur Erstlinientherapie bei Wildtyp-Patienten vorgegangen werden.	EK		
8.107	Als Chemoimmuntherapie kann bei Patienten mit ECOG 0-1 insbesondere eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab und Atezolizumab angeboten werden.	EK		
8.108	Im Falle einer SCLC-Transformation sollte eine Therapie mit Platin-Etoposid erwogen werden.	EK		

8.6.14 Therapie bei sonstigen Treibermutationen beim NSCLC

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.134	In Anbetracht der Dynamik der Entwicklung neuer personalisierter Therapieansätze sollte angestrebt werden, dass jeder Patient mit NSCLC Stadium IV vor der Erstlinientherapieentscheidung eine umfassende NGS-basierte Molekulardiagnostik erhält. Bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, NTRK, RET, METex14 sollte eine umfassende Genotypisierung auf weitere bekannte Treibermutationen stattfinden, um bei dem Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (ggf. für weitere Mutationen mit zugelassenen Medikamenten), einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen. Diese Analyse sollte insbesondere KRAS-Mutationen, HER2-Mutationen und MET-Amplifikationen beinhalten. Vor dem Hintergrund der dynamischen Entwicklung in der Präzisionsonkologie soll hierdurch eine umfassende Analyse von potenziell therapierbaren Treibermutationen und ein auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierendes Therapieangebot an den Patienten (inklusive Thorax-Onkologisches Tumorboard und besonders die Aufnahme in klinische Studien) ermöglicht werden.			EK

Therapie des oligometastasierten NSCLC

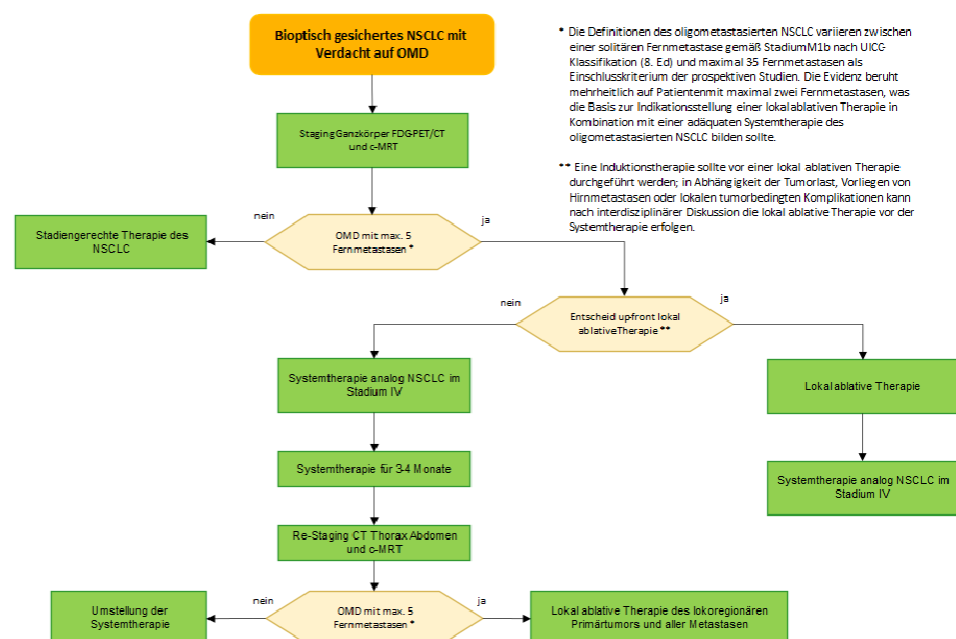


Abbildung 17: Therapie des oligometastasierten NSCLC

8.6.16 Flowcharts zum NSCLC Stadium IV

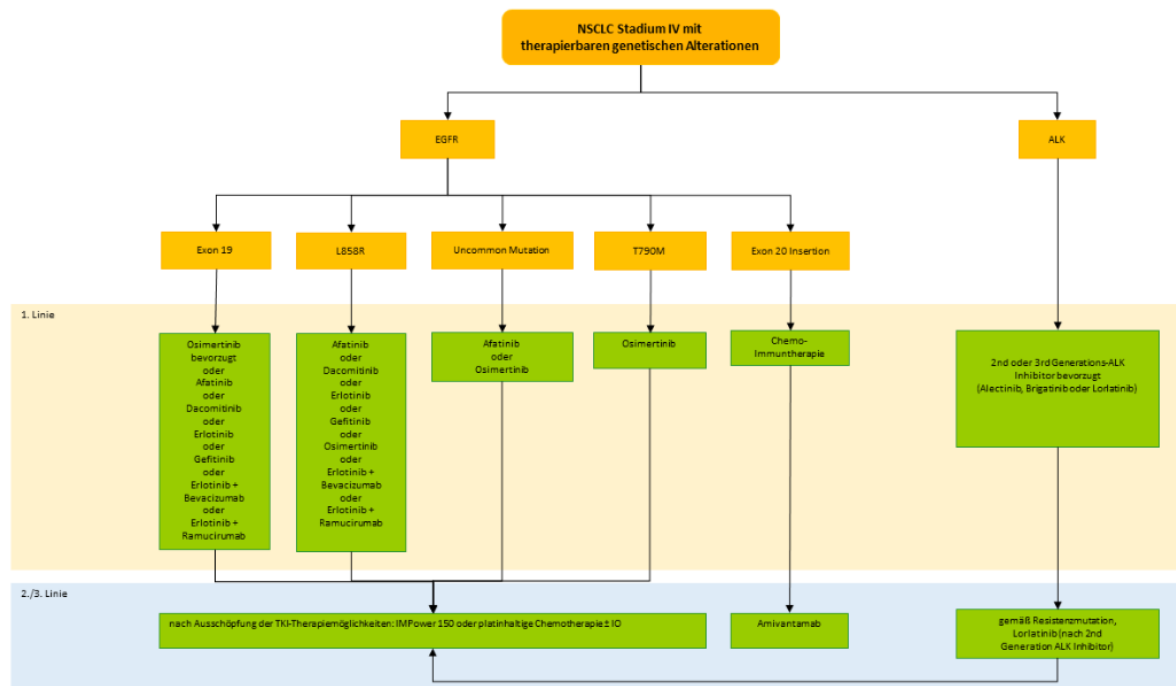


Abbildung 18: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treiber Mutationen - EGFR & ALK

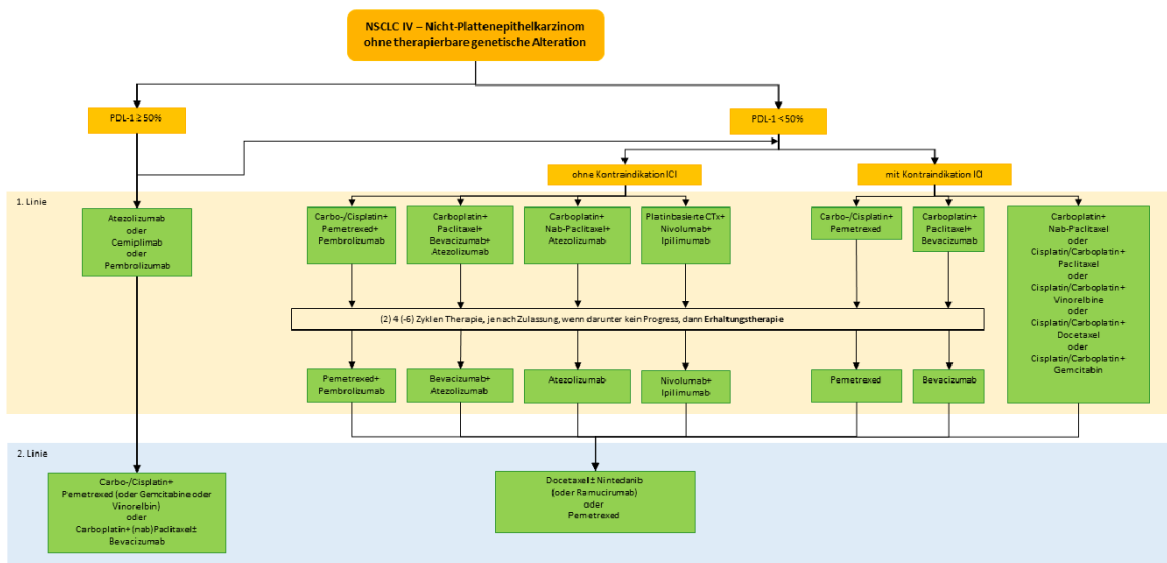


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Nicht- Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treiber Mutationen

NSCLC IV – Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

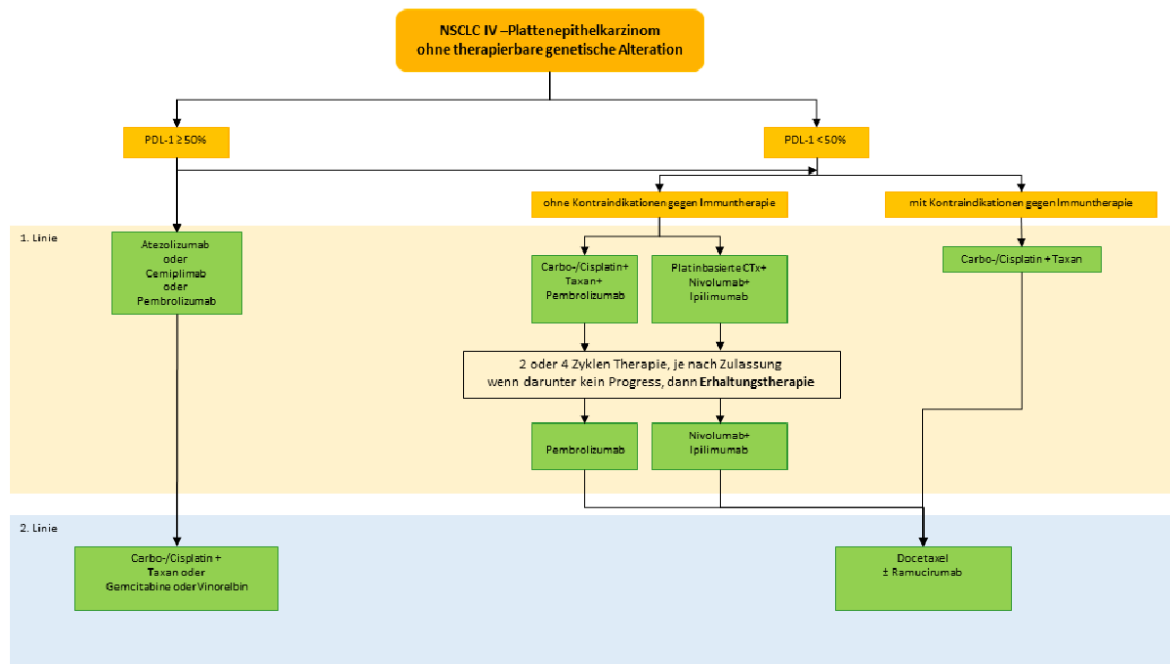


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration

Owen DH et al., 2023 [5].

Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2

Zielsetzung/Fragestellung

this version of the stage IV NSCLC with driver alterations living guideline reviews evidence and provides updated recommendations on human epidermal growth factor receptor 2 (HER2; ERBB2) and KRAS G12C mutations

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von Singh N. et al. 2022 [10]

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

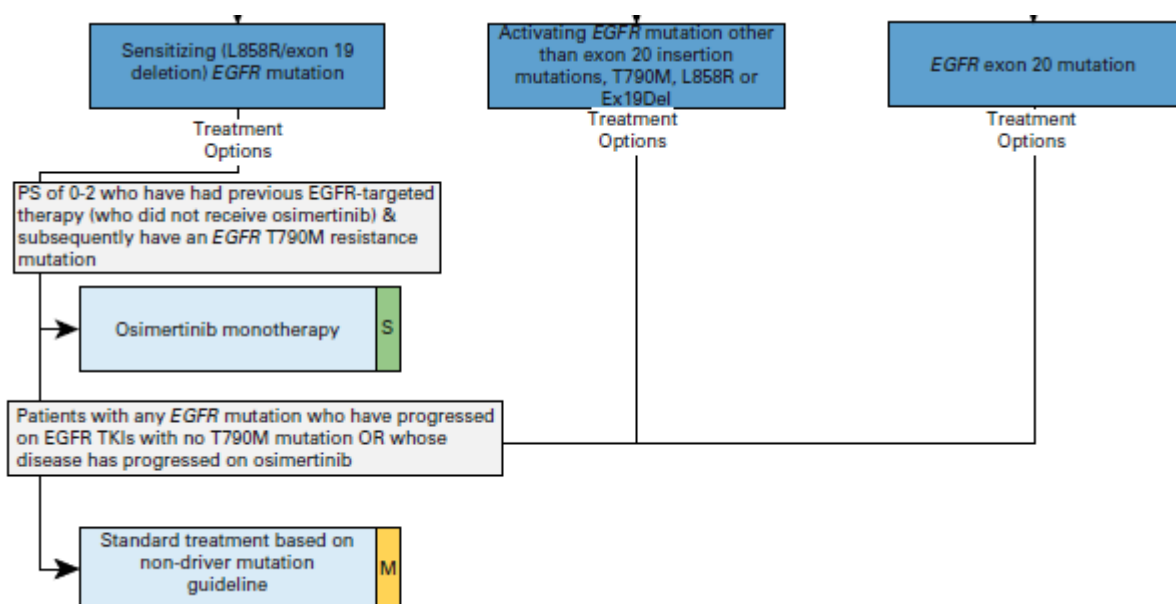
August 2022

LoE/GoR

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects
	All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention
Weak	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists
	Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not

Empfehlungen

Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
What is the most effective second-line therapy for patients with stage IV NSCLC with a sensitizing <i>EGFR</i> mutation who received a first-line <i>EGFR</i> TKI and experienced disease progression?	2.1. For patients with a sensitizing (L858R/Ex19del) <i>EGFR</i> mutation with stage IV NSCLC and a performance status of 0-2 who have had previous <i>EGFR</i> targeted therapy (except osimertinib) and subsequently have an <i>EGFR</i> T790M resistance mutation, clinicians should recommend osimertinib	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	2.2. For patients with any <i>EGFR</i> mutation who have progressed on <i>EGFR</i> TKIs with no T790M mutation OR whose disease has progressed on osimertinib, clinicians may treat based on the non-driver mutation guidelines	Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate
What is the most effective third-line therapy for patients with tumor <i>EGFR</i> -sensitizing mutation positive status who have had prior platinum-based chemotherapy and <i>EGFR</i> TKI?	See second-line above	—
What is the optimal second-line therapy for patients with a <i>MET</i> exon 14 skipping mutation?	10.1. Patients with <i>MET</i> abnormalities other than exon 14 skipping mutations, a performance status of 0-2, or those previously treated with <i>MET</i> -targeted therapy, clinicians should offer standard therapy following the non-driver mutations guidelines	Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate
	10.2. For patients with a <i>MET</i> exon 14 skipping mutation, a performance status of 0-2, who have previously received or been ineligible for first-line chemotherapy with or without immunotherapy therapy, clinicians may offer <i>MET</i> -targeted therapy with capmatinib or tepotinib	Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate



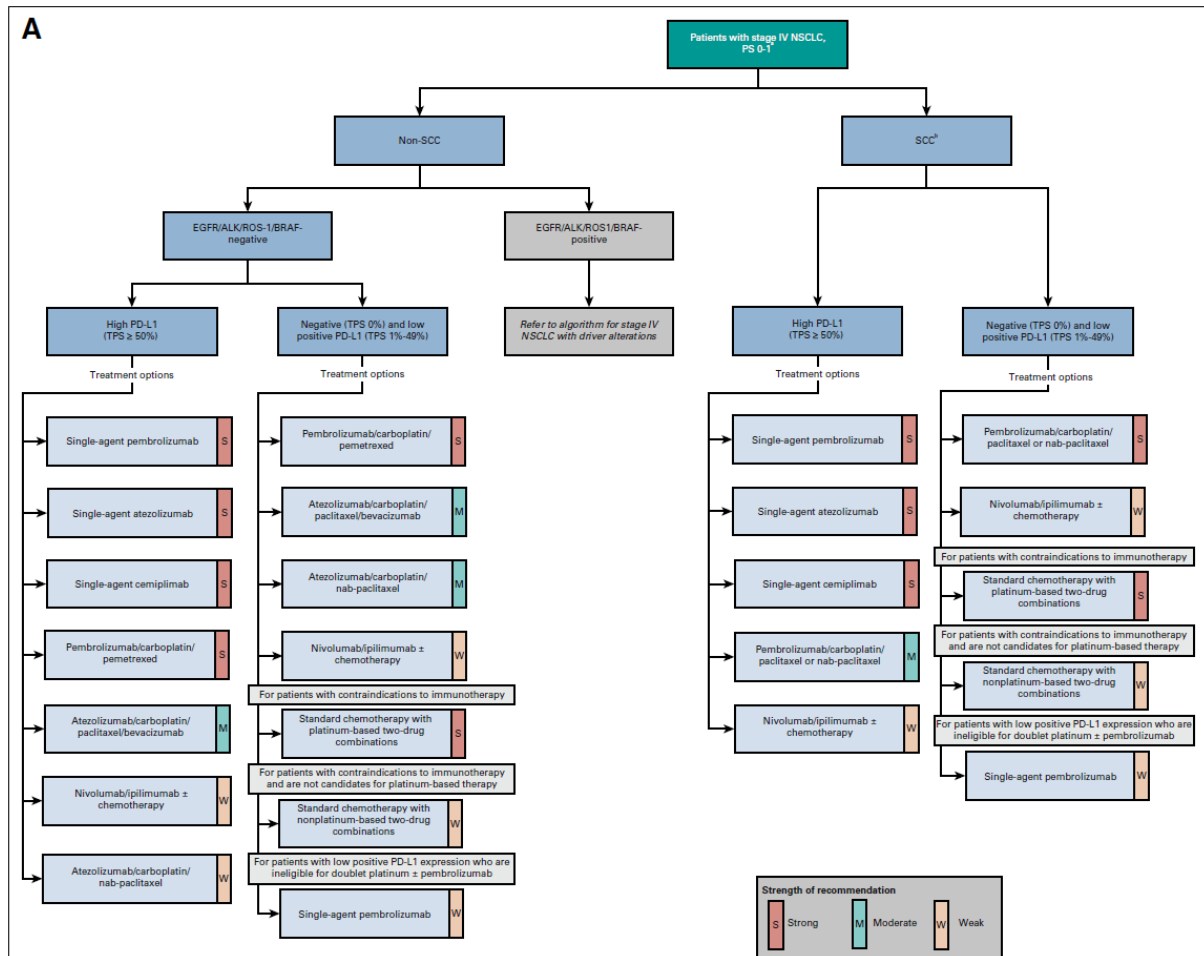
Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations (siehe Owen DH et al. [6] in Verbindung mit Singh N et al. [9])

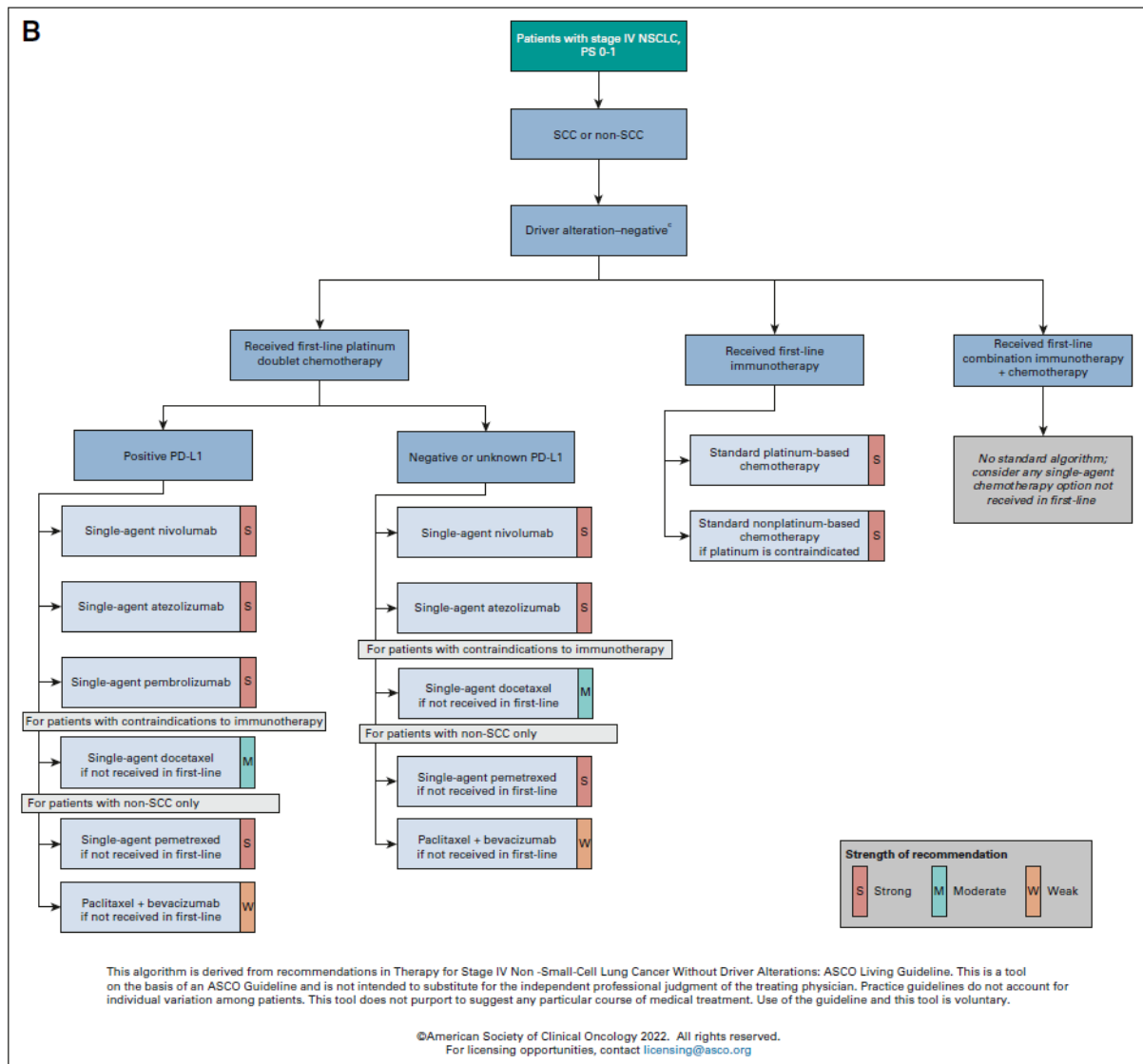
Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
New or updated recommendations		
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC, non-SCC, and no contraindications to bevacizumab?	7.2. Bevacizumab should not be added to pemetrexed plus carboplatin or given as maintenance with pemetrexed for patients who do not have contraindications to bevacizumab. Note that first-line platinum chemotherapy alone without immunotherapy is not considered standard of care but may be considered in patients ineligible for immunotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak
Unchanged recommendations		
Which patients with stage IV NSCLC should be treated with chemotherapy?	For patients with PS of 0 or 1 receiving chemotherapy, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS of 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment	—
What is the most effective first-line therapy for patients with non-SCC and high PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) status, and PS 0-1?	Because there is no cure for patients with stage IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended	—
	For patients with high PD-L1/PD-1 expression (TPS $\geq$ 50%), in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapies, non-SCC PS 0-1	—
	1.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	1.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	1.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate
	1.4. For patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
	1.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong
	1.6. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong
	1.7. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS $\geq$ 50%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC, non-SCC, and no contraindications to bevacizumab?	1.8. There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	7.1. For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS $>$ 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression (no change)	—
	7.2. See updated recommendation above	—

Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with non-SCC, and negative or unknown PD-L1 status (TPS 0%-49%), and PS 0-1?	For patients with negative (< 1% or unknown) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, nonsquamous cell carcinoma, PS 0-1, AND are eligible for chemotherapy and pembrolizumab	—
	2.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	2.2. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate
	2.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate
	2.4. (Patients who have the above characteristics) AND have contraindications to/declines immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	2.5. (Patients with above characteristics) AND have contraindications to/declines immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer nonplatinum based two-drug therapy as outlined in the 2015 update	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
	2.6. For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, PS 0-1, AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum ± pembrolizumab, clinicians may offer single-agent pembrolizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with PS 2, non-SCC?	2.7. In addition to 2020 options, for patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak
	In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent therapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS of 2	Chemotherapy—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Weak Palliative care—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with SCC, and high PD-L1 status (TPS ≥ 50%), and PS 0-1?	For patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%) squamous cell carcinoma, PS 0-1, in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy	—
	3.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	3.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate
	3.3. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong
	3.4. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong
	3.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak

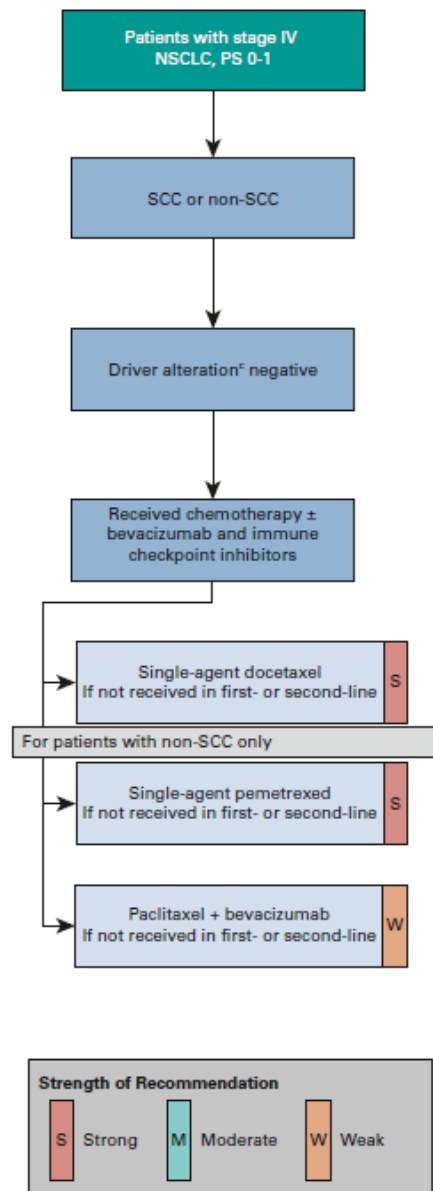
Clinical Question	Recommendation	Type; Evidence Quality; Strength of Recommendation
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with SCC, and negative or unknown PD-L1 status (TPS 0%-49%), and PS 0-1?	For patients with negative (TPS 0%, < 1%, or unknown) and/or low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression and squamous cell carcinoma, in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapies	—
	4.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/ (paclitaxel or nab-paclitaxel)	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong
	4.2. (For patients who have the above characteristics) AND with contraindications to immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non-platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update	Type: Evidence based; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong
	4.3. (For patients with contraindications to immunotherapy) AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non-platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update	Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Weak
	4.4. Patients with low positive PD-L1 (TPS 1%-49%) AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum/pembrolizumab AND have contraindications to doublet chemotherapy, clinicians may offer single-agent pembrolizumab, in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
	4.5. In addition to 2020 recommendations 4.1-4.4, for patients with negative (TPS 0%) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Type: Evidence based; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak
What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC, SCC, and PS 2?	In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent therapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in clinical question A3a	Chemotherapy—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Weak Palliative care—Type: Evidence based; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong
What is the most effective therapy for patients with non-SCC who have received one prior chemotherapy regimen?	5.1. For patients with non-SCC who received an immune checkpoint inhibitor and chemotherapy as first-line therapy, clinicians may offer paclitaxel plus bevacizumab in the second-line setting	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
	The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone. This recommendation has not changed. Age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC	—
What is the most effective third-line therapy for patients with stage IV NSCLC and PS 0-1?	6.1. For the majority of patients with non-SCC, who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint inhibitor therapy (in either sequence), clinicians should offer the options of single-agent pemetrexed or docetaxel or paclitaxel plus bevacizumab in the third-line setting	Type: Evidence based; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak
Is there a role for cytotoxic therapy for patients who have received three prior regimens and good PS?	Data are not sufficient to make a recommendation for or against using cytotoxic drugs as fourth-line therapy; patients should consider experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care	—

Algorithm. (A) First-line treatment options for patients with stage IV NSCLC without driver alterations. (B) Third-line treatment options for patients with stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations. (C) Third-line treatment options for patients with stage IV NSCLC without driver alterations.





C



This algorithm is derived from recommendations in Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline. This is a tool based on an ASCO Guideline and is not intended to substitute for the independent professional judgment of the treating physician. Practice guidelines do not account for individual variation among patients. This tool does not purport to suggest any particular course of medical treatment. Use of the guideline and this tool are voluntary.

©American Society of Clinical Oncology 2022. All rights reserved.
For licensing opportunities, contact licensing@asco.org

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [4].

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 26 July 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
 - Health Technology Assessment Database – HTA
 - EMBASE (Ovid)
 - MEDLINE (Ovid)
 - MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- July 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on dabrafenib and trametinib, for squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer; added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib, for non-squamous non-small-cell lung cancer; added the NICE technology appraisal guidance on selpercatinib, for squamous

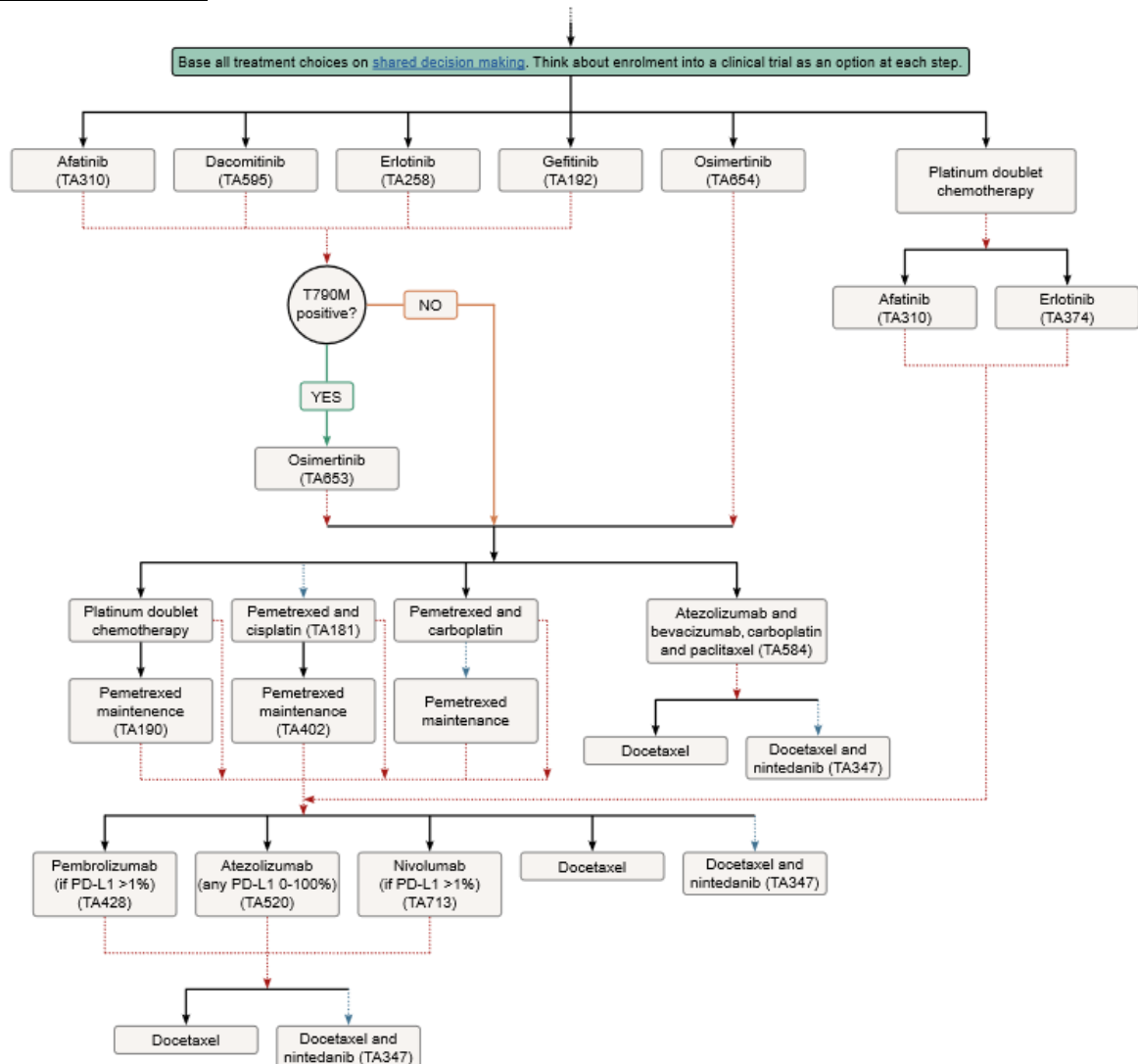
and non-squamous non-small-cell lung cancer; updated the treatment options in the pathways for EGFR-TK positive, KRAS G12C positive and METex14 skipping alteration non-small-cell lung cancer.

- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

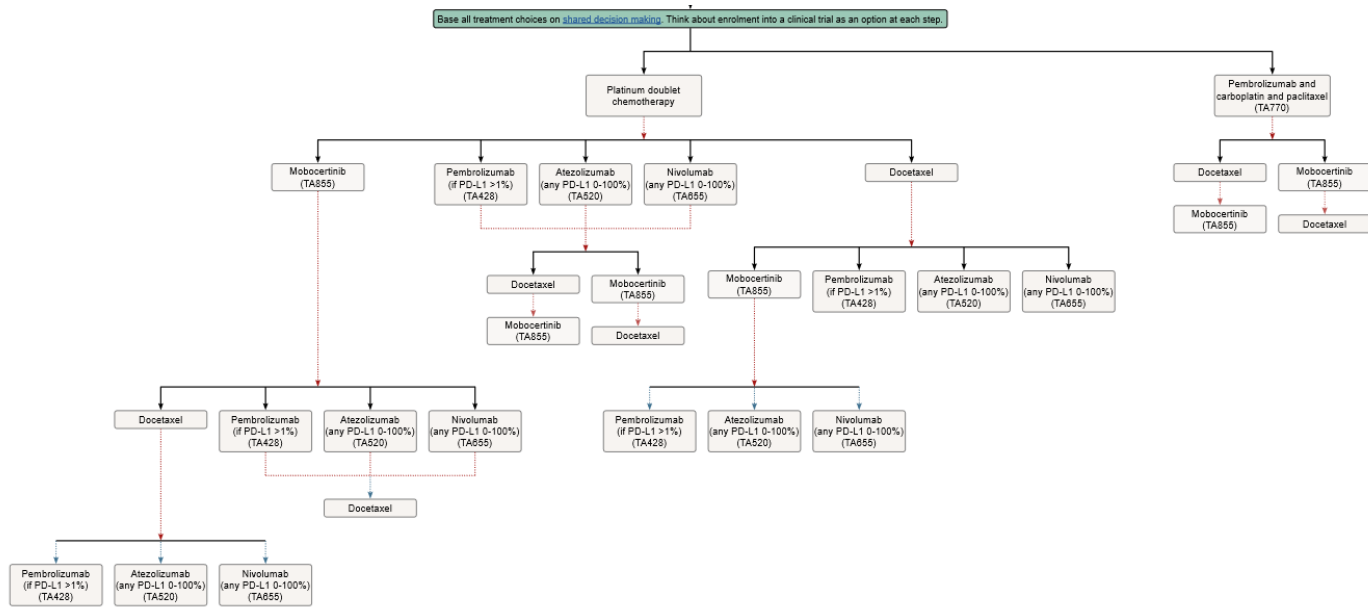
Empfehlungen

Systemic anti-cancer therapy: treatment options for people with EGFR-TK positive non-squamous non-small-cell lung cancer

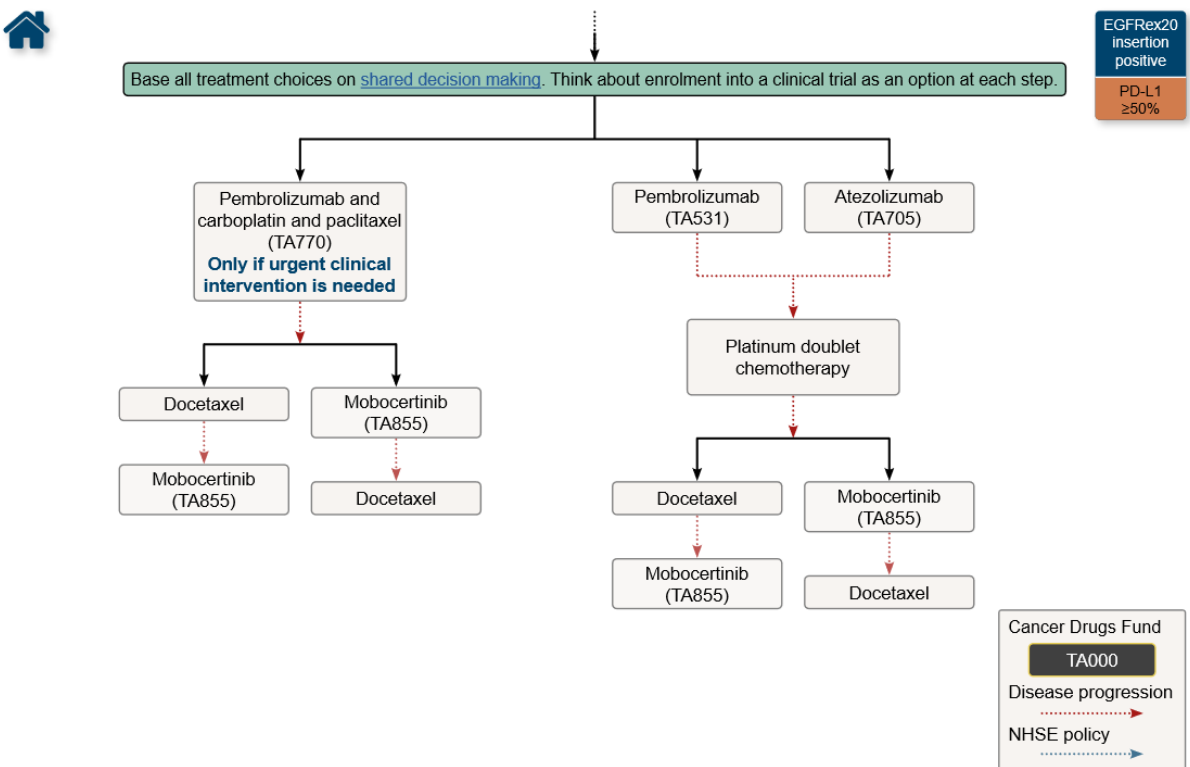
EGFR-TK mutation



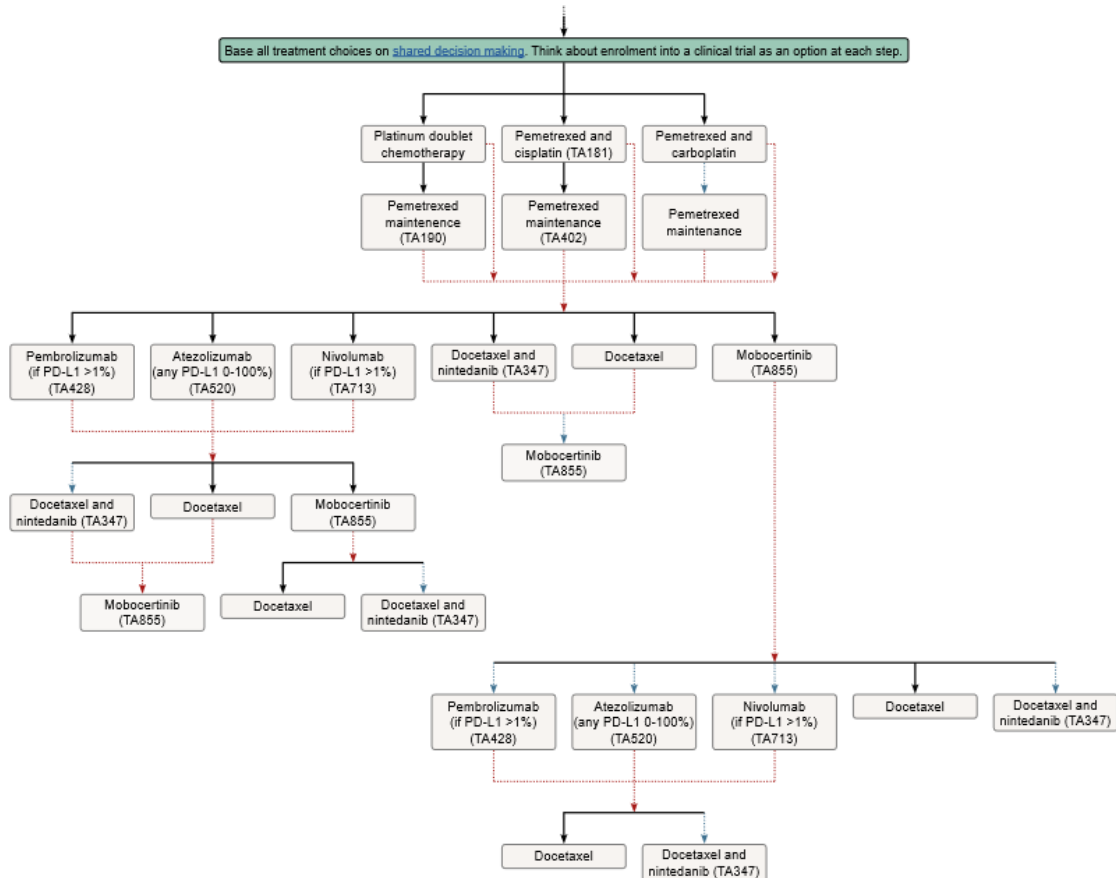
EGFReX20 insertion positive, PD-L1<50 %, squamous



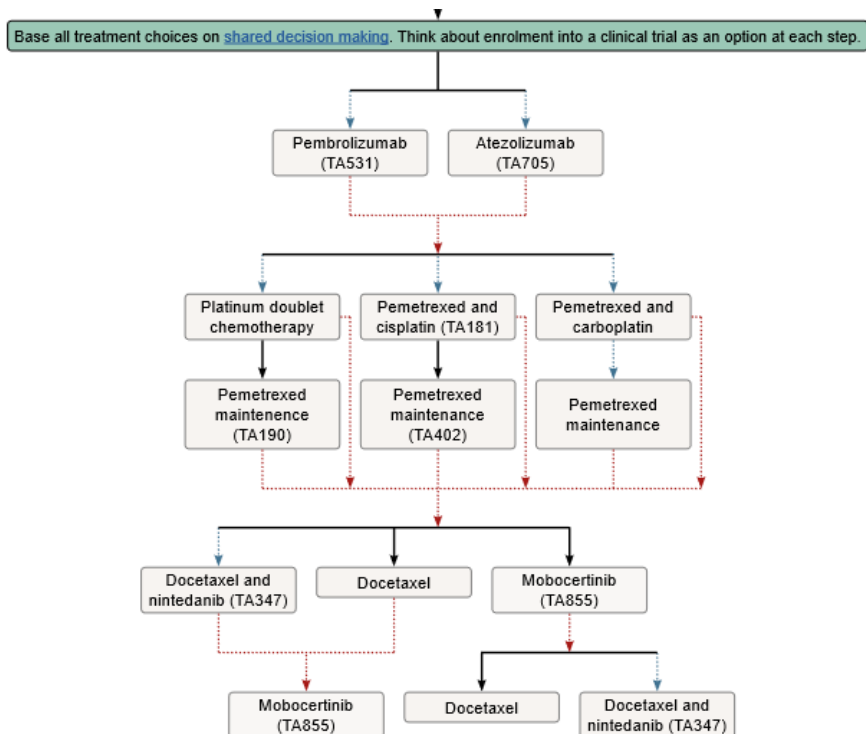
EGFReX20 insertion positive, PD-L1≥50 %, squamous



EGFReX20 insertion positive, PD-L1<50 %, non-squamous



EGFREx20 insertion positive, PD-L1≥50 %, non-squamos



Passiglia F et al., 2020 [7].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [1]

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.

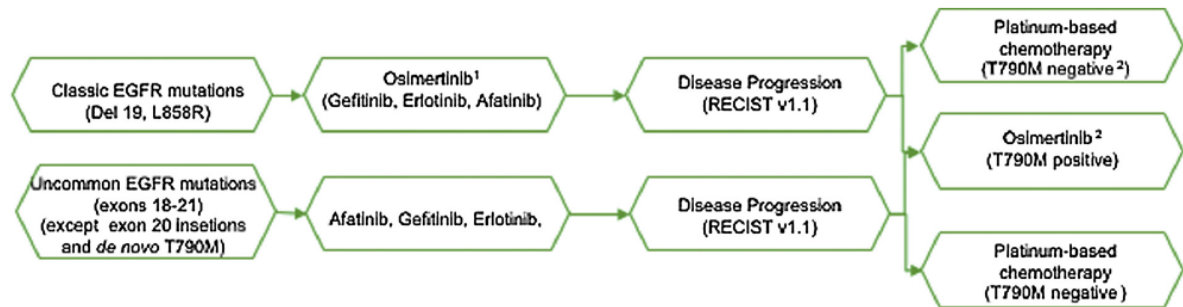
Strength of recommendation The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):

- Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
- Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)

Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Empfehlungen

For patients with metastatic NSCLC harboring EGFR mutations, who experienced radiological progression to first/second generation EGFR inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had T790M mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy). GRADE: Very low; Strength of recommendation: Strong for



1. Osimertinib superior to Gefitinib/Erlotinib in randomized clinical trial
2. Patients with disease progression to Gefitinib, Erlotinib, or Afatinib
3. Alectinib superior to Crizotinib in randomized clinical trials
4. Patients with disease progression to Crizotinib

Fig. 1. Treatment algorithm of oncogene-addicted advanced NSCLC.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2023) am 13.06.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	((((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	nsclc*:ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jun 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 13.06.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
2	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
3	#2 AND (((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	#1 OR (#3)
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR ((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR

#	Suchfrage
	papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 13.06.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND (((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.06.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Facchinetti F, Pilotto S, Metro G, Baldini E, Bertolaccini L, Cappuzzo F, et al.** Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Tumori 2019;105(Suppl 5):3-14.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.1 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Last update 12.2022. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 21.11.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.2 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Last update 07.2023. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 21.11.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last update: 26 July 2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 21.11.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/>.
5. **Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol 2023;41(5):e10-e20.
6. **Owen DH, Singh N, Ismaila N, Blanchard E, Celano P, Florez N, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.2. J Clin Oncol 2023;41(5):e1-e9.
7. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. Crit Rev Oncol Hematol 2020;146:102858.
8. **Qian X, Guo X, Li T, Hu W, Zhang L, Wu C, et al.** Efficacy of immune checkpoint inhibitors in EGFR-Mutant NSCLC patients with EGFR-TKI resistance: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022;13:926890.
9. **Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N, Leighl NB, Mamdani H, Phillips T, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1. J Clin Oncol 2023;41(15):e51-e62.
10. **Singh N, Temin S, Baker S, Jr., Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al.** Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline. J Clin Oncol 2022;40(28):3310-3322.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-265

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA)
Sachverständige	
Datum	8. November 2023

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)) und Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltete.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem NSCLC) und Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen (L858R) des EGR-Rezeptors, deren vorausgegangene Therapie einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der dritten Generation beinhaltete, wird bei Progress und Verdacht auf Resistenz eine Gewebe-Rebiopsie oder eine Liquid Biopsy empfohlen. Standard der Therapie sind: - Systemische Therapie mit platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibition (CPI) wie bei Pat. ohne prädiktive genomische Alterationen, präferiert unter Hinzunahme von Bevacizumab - Systemische Therapie mit platinbasierter Chemotherapie ohne CPI - Gezielte Therapie bei Nachweis einer prädiktiven genomischen Alteration. <u>Stand des Wissens</u> EGFR-Mutationen werden in Deutschland bei 10-15% der Pat. mit NSCLC nachgefunden. 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 [1-3].

Bei Progress unter einem TKI der dritten Generation (Osimertinib) und Verdacht auf Resistenz sollte der Resistenzmechanismus durch eine Gewebe-Rebiopsie bzw. durch eine Liquid Biopsy umfassend (z. B. Paneldiagnostik) untersucht werden. Die Gewebe-Rebiopsie sollte an einer progredienten Manifestation durchgeführt werden.

Eine der häufigsten Resistenzmutationen unter Osimertinib ist die *c-MET*-Amplifikation. Diese kann mit einer Kombination von Osimertinib und einem MET-Inhibitor (Tepotinib, Crizotinib) im Rahmen eines von den Leitlinien empfohlenen Off-Label Use behandelt werden.

Bei Pat. ohne Nachweis prädiktiver genomischer Alterationen erfolgt die Therapie auf der Basis des Allgemeinzustandes, der PD-L1-Bestimmung und der histologischen Differenzierung [1, 2, 4].

In der IMPOWER 150-Studie wurden Pat. EGFR Mutationen eingeschlossen. In der Vierfach-Kombination (Paclitaxel / Carboplatin / Bevacizumab + Atezolizumab) ergab sich gegenüber der Dreifachkombination (Paclitaxel / Carboplatin / Bevacizumab) ein signifikanter Vorteil, allerdings in einer Post-Hoc-Analyse bei nicht stratifizierten Pat. In drei weiteren Phase-III-Studien, die Chemotherapie gegenüber Chemotherapie + CPI (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab) verglichen, konnte kein Vorteil hinsichtlich PFS oder OS durch die Hinzunahme des CPI erzielt werden.

Für die Therapie gelten daher folgende Empfehlungen nach Ausschöpfen aller TKIS':

unabhängig von der PD-L1 Expression auf Tumorzellen oder Tumor-infiltrierenden Immunzellen

Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Chemotherapie; zugelassen und empfohlen sind (alphabetische Reihenfolge):

Präferentiell

Atezolizumab mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP) bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen [5]

Pemetrexed und Platinderivat ohne CPI;

Ebenfalls im Rahmen der Zulassungen möglich:

Atezolizumab mit Carboplatin / nabPaclitaxel bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen [6]

Cemiplimab mit platinhaltiger Chemotherapie bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen [7]

Durvalumab / Tremelimumab mit platinhaltiger Chemotherapie bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen [8]

Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie bei Platten- oder Nichtplattenepithelkarzinomen [9]

Pembrolizumab in Kombination mit Platin / Pemetrexed bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen [10]

Pembrolizumab in Kombination mit Platin / nabPaclitaxel bei Plattenepithelkarzinomen [11]

Bei mindestens stabiler Erkrankung kann die Therapie mit Einzelsubstanzen im Sinne einer Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. In einigen randomisierten Studien wurde die Überlebenszeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant verlängert.

Bei Pat. mit Nachweis prädiktiver genomischer Alterationen ist der Einsatz gezielter Arzneimittel möglich. Daten zum Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen bei Osimertinib-Resistenz liegen bisher nicht vor.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <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, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 34:339-357, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009)
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al.: Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 34:358-377, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.013](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013)
5. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 383:1328-1339, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346)
6. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:924-937, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6)
7. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T et al.: Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. J Thorac Oncol 18:755-768, 2023. DOI: [10.1016/j.jtho.2023.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.03.008)
8. Johnson ML, Cho BC, Luft A et al.: Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol 41:1212-1227, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.00975](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975)
9. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:198-211, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
10. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in

Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 378:2078-2092, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)

11. Paz-Ares L, Luft A, Vicent D et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. New Engl J Med 379:2040-2051, 2018. DOI:[10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865)