

## Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue segment of the bar.

### DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-08  
A25-11

Version: 1.0

Stand: 29.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1990  
DOI: 10.60584/A25-11

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

22.01.2025 (Amivantamab) | 12.02.2025 (Lazertinib)

## Interne Projektnummer

A25-08 | A25-11

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-11>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-11>.

### **Schlagwörter**

Amivantamab, Lazertinib, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT04487080

### **Keywords**

Amivantamab, Lazertinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT04487080

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Sebastian Sohrab, Neudorfer Lungenpraxis, Duisburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Michael Köhler
- Ivona Djuric
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Maximilian Kind
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Felix Schwarz

# Inhaltsverzeichnis

|                 | Seite                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>        | <b>Hintergrund..... 1</b>                                                        |
| <b>1.1</b>      | <b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>                                     |
| <b>1.2</b>      | <b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>                                              |
| <b>1.3</b>      | <b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>                              |
| <b>1.4</b>      | <b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>                             |
| <b>2</b>        | <b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>             |
| <b>Teil I:</b>  | <b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>                                                 |
| <b>Teil II:</b> | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b> |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

#### **Amivantamab**

Amivantamab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Amivantamab ist indiziert in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit epidermalemem Wachstumsfaktorrezeptor Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

#### **Lazertinib**

Lazertinib ist indiziert in Kombination mit Amivantamab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit epidermalemem Wachstumsfaktorrezeptor Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Amivantamab mit Lazertinib sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Lazertinib mit Amivantamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 22.01.2025 bzw. 12.02.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit den Dossiers des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie die Dossiers des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Teil I – Nutzenbewertung</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kapitel I 1                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Kapitel I 2 bis I 5                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kapitel II 1 bis II 3                                                            | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)</li> </ul> |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name              | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Sohrab, Sebastian | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem

Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

|                                                                      | Seite |
|----------------------------------------------------------------------|-------|
| I Tabellenverzeichnis .....                                          | I.3   |
| I Abbildungsverzeichnis .....                                        | I.5   |
| I Abkürzungsverzeichnis .....                                        | I.6   |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....                            | I.8   |
| I 2 Fragestellung.....                                               | I.16  |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....                    | I.17  |
| I 3.1 Eingeschlossene Studien .....                                  | I.17  |
| I 3.2 Studiencharakteristika .....                                   | I.18  |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....                                | I.34  |
| I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....                                | I.34  |
| I 4.2 Verzerrungspotenzial .....                                     | I.41  |
| I 4.3 Ergebnisse .....                                               | I.43  |
| I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....                 | I.49  |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....             | I.51  |
| I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....          | I.51  |
| I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....                           | I.56  |
| I 6 Literatur .....                                                  | I.60  |
| I Anhang A Suchstrategien .....                                      | I.62  |
| I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesamtüberleben.....        | I.63  |
| I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....                         | I.66  |
| I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ..... | I.79  |

# I Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                              | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....                                                                                                                                                      | 3     |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Amivantamab + Lazertinib .....                                                                                                                              | I.8   |
| Tabelle 3: Amivantamab + Lazertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des<br>Zusatznutzens .....                                                                                                               | I.15  |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Amivantamab + Lazertinib .....                                                                                                                              | I.16  |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs.<br>Osimertinib .....                                                                                                          | I.17  |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich:<br>Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib.....                                                                         | I.18  |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab +<br>Lazertinib vs. Osimertinib .....                                                                                   | I.20  |
| Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:<br>Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib.....                                                                                    | I.25  |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch –<br>RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib .....                                             | I.26  |
| Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab +<br>Lazertinib vs. Osimertinib .....                                                                                          | I.29  |
| Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 1$ % der Patientinnen und<br>Patienten in $\geq 1$ Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs.<br>Osimertinib ..... | I.30  |
| Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT,<br>direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib.....                                                           | I.32  |
| Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib<br>vs. Osimertinib .....                                                                                                | I.35  |
| Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial –<br>RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib .....                                                | I.42  |
| Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter<br>Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib .....                                                          | I.44  |
| Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität,<br>Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs.<br>Osimertinib .....                            | I.45  |
| Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib<br>vs. Osimertinib .....                                                                                             | I.50  |
| Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib<br>vs. Osimertinib .....                                                                                                    | I.52  |

|                                                                                                                                                  |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.....                        | I.57 |
| Tabelle 20: Amivantamab + Lazertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....                                                     | I.59 |
| Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib .....                                                | I.67 |
| Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib .....                                               | I.73 |
| Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib.....                  | I.74 |
| Tabelle 24: Häufige Abbrüche ( $\geq 1$ Wirkstoffkomponente) wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib ..... | I.76 |
| Tabelle 25: Häufige Symptome ( $\geq 1$ % im Amivantamab + Lazertinib-Arm), die einer infusionsbedingten Reaktion zugrunde lagen .....           | I.77 |

# I Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                      | <b>Seite</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA,<br>Gesamtpopulation .....            | I.63         |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA,<br>Subgruppe: Alter < 65 Jahre ..... | I.64         |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA,<br>Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre ..... | I.65         |

# I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung     | Bedeutung                                                                                     |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| CLIA          | Clinical Laboratory Improvement Amendments                                                    |
| CTCAE         | Common Terminology Criteria for Adverse Events                                                |
| DOAK          | direktes orales Antikoagulans                                                                 |
| ECOG-PS       | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                                         |
| EGFR          | Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)                        |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire |
| FDA           | Food and Drug Administration                                                                  |
| G-BA          | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                   |
| GKV           | gesetzliche Krankenversicherung                                                               |
| HR            | Hazard Ratio                                                                                  |
| ILD           | Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)                                   |
| IQWiG         | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                              |
| LMWH          | low-molecular weight heparin (niedermolekulares Heparin)                                      |
| MedDRA        | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung                  |
| NSCLC         | Non-small Cell Lung Carcinoma (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)                            |
| NSCLC-SAQ     | Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire                                   |
| OR            | Odds Ratio                                                                                    |
| pU            | pharmazeutischer Unternehmer                                                                  |
| PGIS          | Patient Global Impression of Severity                                                         |
| PT            | Preferred Term (bevorzugter Begriff)                                                          |
| RCT           | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)                              |
| RECIST        | Response Evaluation Criteria in Solid Tumours                                                 |
| RR            | relatives Risiko                                                                              |
| SGB           | Sozialgesetzbuch                                                                              |
| SOC           | System Organ Class (Systemorganklasse)                                                        |
| SUE           | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                                        |
| UE            | unerwünschtes Ereignis                                                                        |
| VAS           | visuelle Analogskala                                                                          |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                               |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VEGFR            | Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor) |
| VTE              | Venöses thromboembolisches Ereignis                                                            |

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Amivantamab mit Lazertinib sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Lazertinib mit Amivantamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 22.01.2025 bzw. 12.02.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib (im Folgenden Amivantamab + Lazertinib) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit epidermalemem Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Amivantamab + Lazertinib

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen <sup>b</sup> ; Erstlinienbehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)</li><li>oder</li><li>▪ Osimertinib</li></ul> |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF-, Exon20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Da es sich bei EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt, wird ferner davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rezeptor-Tyrosinkinase; ROS1: C-ros Oncogene 1</p> |                                                                                                                                                                                            |

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Studienpool und Studiendesign**

In die Nutzenbewertung wird die Studie MARIPOSA eingeschlossen. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Die Studie MARIPOSA ist eine noch laufende, teilverblindete, 3-armige RCT zum Vergleich von Amivantamab + Lazertinib, Osimertinib und Lazertinib in Monotherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Exon-19-Deletion oder Exon-L858R-Substitution im EGFR-Gen. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein guter Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Die Patientinnen und Patienten durften vor Studieneinschluss keine systemische Behandlung für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Eine Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor war zudem grundsätzlich ausgeschlossen. Eine kurative Therapie einschließlich Resektion oder Chemoradiotherapie durfte für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommen. Auch bei Vorliegen symptomatischer Hirnmetastasen durfte kein Studieneinschluss erfolgen.

In die Studie wurden insgesamt 1074 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:2:1 auf die 3 Studienarme randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind dabei die Studienarme Amivantamab + Lazertinib und Osimertinib relevant, die jeweils 429 Patientinnen und Patienten umfassen.

Die Behandlung mit Amivantamab + Lazertinib und Osimertinib erfolgte weitgehend gemäß den Fachinformationen. Abweichend von der Empfehlung der Fachinformationen war eine Fortsetzung der Studienbehandlung sowohl mit Amivantamab + Lazertinib als auch mit Osimertinib auch nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen. Gemäß aktueller S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms kann im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Weiterbehandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren über die Krankheitsprogression hinaus erfolgen. Des Weiteren wurde im Amivantamab + Lazertinib-Arm weitgehend keine Thromboseprophylaxe durchgeführt, wie sie laut Fachinformation bei dieser Wirkstoffkombination vorgesehen ist. Dies wird weiter unten im Abschnitt zu Limitationen der Studie näher erläutert.

Primärer Endpunkt der Studie MARIPOSA ist das progressionsfreie Überleben. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.05.2024 herangezogen.

### **Limitation der Studie MARIPOSA – unzureichende Thromboseprophylaxe**

Laut den Fachinformationen von Amivantamab und Lazertinib soll zur Vermeidung venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) ab dem Zeitpunkt der Therapieinitiierung eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden. In der Studie MARIPOSA wurde ab dem Inkrafttreten von Amendment 3 zum Studienprotokoll vom 22.08.2022 – ca. 2 Jahre nach Studienbeginn – eine Thromboseprophylaxe im Amivantamab + Lazertinib-Arm empfohlen. Es ist somit davon auszugehen, dass für rund 2 Jahre keine prophylaktische Antikoagulation im Amivantamab + Lazertinib Arm gemäß Fachinformation erfolgt ist. Zudem soll gemäß Studienprotokoll die prophylaktische Gabe von Antikoagulanzen nur während der ersten 4 Monate der Behandlung mit Amivantamab + Lazertinib erfolgen. Die Fachinformationen begrenzen die Dauer der Antikoagulation jedoch nicht. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt eines VTEs (insgesamt 51 [12 %] Patientinnen und Patienten im Amivantamab + Lazertinib-Arm und 17 [4 %] der Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm) keine Antikoagulation erhalten habe. Dies sei insbesondere auf die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch nicht ausgesprochene Empfehlung einer prophylaktischen Antikoagulation zurückzuführen. Zum Zeitpunkt des Inkrafttretens von Amendment 3 zum Studienprotokoll war auch die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten bereits abgeschlossen, sodass davon auszugehen ist, dass auch ein Großteil der Patientinnen und Patienten die ersten 4 Monate der Behandlung bereits abgeschlossen hatte. Die Empfehlung einer Thromboseprophylaxe mit Amendment 3 des Studienprotokolls hatte für die meisten Patientinnen und Patienten somit keine Konsequenz mehr. Die fehlende prophylaktische Gabe von Antikoagulanzen stellt eine relevante Limitation der Studie MARIPOSA dar. Diese Unsicherheit stellt die Eignung der Studie MARIPOSA zwar nicht grundsätzlich infrage, allerdings wird dies bei der Aussage-sicherheit berücksichtigt.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MARIPOSA als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schweren UEs und zu den weiteren spezifischen UEs ist aufgrund von unvollständigen Beobachtungen als hoch zu bewerten. Es finden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen für diese Endpunkte führen. Zudem zeigen sich Unterschiede in den Häufigkeiten für mehrere Therapieabbruchgründe. Darüber hinaus gehen die den

infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome im Interventionsarm nicht in die Auswertungen ein.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs wird aufgrund der subjektiven Entscheidung für einen Abbruch bei einem Studiendesign ohne Verblindung als hoch eingeschätzt. Zudem wird aufgrund der unverblindeten Erhebung für die Ergebnisse zu den nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

### ***Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit***

Aufgrund der im Interventionsarm unzureichend eingesetzten prophylaktischen Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen zur Vermeidung von VTEs bleibt für die Ergebnisse der Studie MARIPOSA unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Somit ist die Aussagesicherheit reduziert und es können auf Basis der vorliegenden Informationen unabhängig vom endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Des Weiteren ergibt sich unter Berücksichtigung der beschriebenen gravierenden Mängel bei der Erhebung und Auswertung der einer Reaktion im Zusammenhang einer Infusion zugrunde liegenden Symptome zusätzlich, dass sowohl für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion insgesamt als auch für das spezifische UE Dyspnoe keine geeigneten Daten vorliegen. Die fehlende Berücksichtigung dieser Ereignisse wirkt sich ebenfalls auf die beobachteten Effekte in den Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs sowie einige spezifische UEs aus. Allerdings zeigen sich in diesen Endpunkten bereits deutliche Effekte zum Nachteil der Intervention, sodass die Ergebnisse trotz der beschriebenen Unsicherheit als interpretierbar eingeschätzt werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Amivantamab + Lazertinib. Allerdings zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

Für die in der Studie MARIPOSA erhobenen Endpunkte zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor. Für sämtliche Endpunkte zur Morbidität ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für die in der Studie MARIPOSA erhobenen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

### ***Nebenwirkungen***

#### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

#### ***Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

#### ***Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Dyspnoe***

Für die Endpunkte Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Dyspnoe liegen keine geeigneten Daten vor. Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

### *Pneumonitis / ILD (SUEs)*

Für den Endpunkt Pneumonitis / ILD (SUEs) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

### *Weitere spezifische UEs*

Für die Endpunkte VTE (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Konjunktivitis (UEs), Obstipation (UEs), Erbrechen (UEs), Ödem peripher (UEs), Schleimhautentzündung (UEs), Muskelspasmen (UEs), Schmerz in einer Extremität (UEs), Myalgie (UEs), Parästhesie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs), Paronychie (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Gefäßerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

## **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Amivantamab mit Lazertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Dabei liegen nur für das Gesamtüberleben Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle anderen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum (bis zum Behandlungsende [zuzüglich 30 Tage]). Die vorgelegten Auswertungen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die Abwägung zum Zusatznutzen erfolgt nachfolgend getrennt für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre.

### **Patientinnen und Patienten < 65 Jahre**

Für Patientinnen und Patienten im Alter unter 65 Jahren ist der Anhaltspunkt für einen positiven Effekt mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben maßgeblich. Die negativen Effekte insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt im Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage. Es

ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Auswertungen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome mit Unsicherheit behaftet sind und die beobachteten Effekte dadurch potenziell unterschätzt werden. Dies ist neben den spezifischen UEs insbesondere für den Endpunkt SUEs relevant, in dem sich durch die Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome ein anderes Ausmaß für einen höheren Schaden ergeben könnte. Aufgrund der Unsicherheiten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sowie den nicht geeigneten Auswertungen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kann der Zusatznutzen in der Gesamtschau daher nicht quantifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für Patientinnen und Patienten im Alter von unter 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### **Patientinnen und Patienten $\geq$ 65 Jahre**

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber liegen ausschließlich negative Effekte vor, insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen. Die oben beschriebenen Unsicherheiten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sowie die fehlenden Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die Gesamtabwägung zu den Patientinnen und Patienten  $\geq$  65 Jahre daher nicht maßgeblich. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Amivantamab + Lazertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation                                                                                                                                                                   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                    | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen <sup>b</sup> ; Erstlinienbehandlung | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osimertinib</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen<sup>c</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</li> </ul> |

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF-, Exon20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Da es sich bei EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt, wird ferner davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

c. In die Studie MARIPOSA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rezeptor-Tyrosinkinase; ROS1: C-ros Oncogene 1

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib (im Folgenden Amivantamab + Lazertinib) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Amivantamab + Lazertinib

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen <sup>b</sup> ; Erstlinienbehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)</li> <li>oder</li> <li>▪ Osimertinib</li> </ul> |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF-, Exon20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Da es sich bei EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt, wird ferner davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rezeptor-Tyrosinkinase; ROS1: C-ros Oncogene 1</p> |                                                                                                                                                                                                |

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Amivantamab + Lazertinib (Stand zum 12.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Amivantamab + Lazertinib (letzte Suche am 04.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Amivantamab + Lazertinib (letzte Suche am 06.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Amivantamab + Lazertinib (letzte Suche am 27.11.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Lazertinib (letzte Suche am 11.02.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Studienkategorie                                                     |                                                |                               | Verfügbare Quellen                        |                                                           |                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja / nein) | Gesponserte Studie <sup>a</sup><br>(ja / nein) | Studie Dritter<br>(ja / nein) | Studienbericht<br><br>(ja / nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>b</sup><br><br>(ja / nein [Zitat]) | Publikation<br><br>(ja / nein [Zitat]) |
| 73841937NSC3003 (MARIPOSA <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ja                                                                   | ja                                             | nein                          | ja [2,3]                                  | ja [4-6]                                                  | ja [7]                                 |
| <div>a. Studie, für die der pU Sponsor war</div> <div>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</div> <div>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</div> <div>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</div> |                                                                      |                                                |                               |                                           |                                                           |                                        |

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie   | Studiendesign                               | Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)                                                                                | Studiendauer                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ort und Zeitraum der Durchführung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>                                           |
|----------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| MARIPOSA | RCT, teilverblindet <sup>b</sup> , parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC <ul style="list-style-type: none"> <li>mit EGFR-Mutation (Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitution)<sup>c</sup></li> <li>ohne vorherige systemische Behandlung<sup>d</sup></li> <li>ECOG-PS 0 oder 1</li> </ul> | Studienarm A: Amivantamab + Lazertinib (N = 429)<br><br>Studienarm B: Osimertinib (N = 429)<br><br>Studienarm C: Lazertinib (N = 216) <sup>e</sup> | Screening: bis zu 28 Tage<br><br>Behandlung: bis Krankheitsprogression <sup>f, g</sup> , inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes<br><br>Beobachtung <sup>h</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Ende der Studie | 219 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Polen, Portugal, Russische Föderation, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich<br><br>10/2020–laufend<br><br>Datenschnitte <sup>i</sup> :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>11.08.2023<sup>j</sup></li> <li>13.05.2024<sup>k</sup></li> <li>04.12.2024<sup>l</sup></li> </ul> | primär: PFS<br>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrsseitige Tabelle)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|---------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Behandlung war nur in den Studienarmen B und C verblindet (Osimertinib und Lazertinib äußerlich identisch und gleich verpackt). Nach der primären Analyse zum PFS wurden die Studienarme B und C entblindet (Open-Label Extension; mit Amendment 4 des Studienprotokolls vom 14.11.2023 eingeführt).</p> <p>c. histologisch oder zytologisch bestätigt und mit Nachweis der Mutation durch einen von der FDA zugelassenen oder anderweitig validierten Test in einem CLIA-zertifizierten Labor (Studienzentren in den USA) oder einem akkreditierten lokalen Labor (Studienzentren außerhalb der USA) gemäß Standard of Care</p> <p>d. Es wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine kurative Therapie nicht infrage kam (einschließlich chirurgischer Resektion oder Chemoradiotherapie). Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie für eine Erkrankung im Frühstadium war zulässig, wenn diese mehr als 12 Monate vor dem Auftreten der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung verabreicht wurde.</p> <p>e. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Nach der finalen Analyse zum Gesamtüberleben besteht außerdem für Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers weiterhin von den Studienbehandlungen profitieren, die Möglichkeit an einer Langzeit-Extension teilzunehmen und die Behandlung mit der Studienmedikation fortzusetzen (mit Amendment 4 des Studienprotokolls vom 14.11.2023 eingeführt).</p> <p>g. Falls nach Ansicht der Prüferin / des Prüfers die Patientin oder der Patient weiterhin von der Behandlung profitierte, war auch nach einer Krankheitsprogression eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation gemäß lokalem Standard erlaubt.</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>i. Es existiert ein weiterer Datenschnitt vom 17.11.2023, der im Rahmen des 120-Tage-Sicherheitsupdates für die FDA erstellt wurde.</p> <p>j. primärer Datenschnitt nach 444 PFS-Ereignissen in den Studienarmen A und B</p> <p>k. von der EMA angeforderter Datenschnitt im Rahmen des Zulassungsverfahrens</p> <p>l. finale Analyse für PFS und Interimsanalyse für das Gesamtüberleben, geplant nach 270 Todesfällen in den Studienarmen A und B</p> <p>CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |               |            |                                                                     |              |                                   |                                                     |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie   | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Vergleich                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MARIPOSA | <p>Amivantamab, i. v. in 28-Tage-Zyklen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zyklus 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Tag 1: 350 mg</li> <li>▫ Tag 2: 700 mg (bei <math>\geq 80</math> kg Körpergewicht: 1050 mg);</li> <li>▫ Tag 8, 15, 22: 1050 mg (bei <math>\geq 80</math> kg Körpergewicht: 1400 mg)</li> </ul> </li> <li>▪ ab Zyklus 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Tag 1, 15: 1050 mg (bei <math>\geq 80</math> kg Körpergewicht: 1400 mg)</li> </ul> </li> </ul> <p>+</p> <p>Lazertinib: 240 mg, 1 x täglich, oral</p>                                                  | Osimertinib 80 mg, 1 x täglich, oral                                                                                                                                                                                                                                                        |
|          | <p>Dosisunterbrechung<sup>a</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unterbrechung einer Komponente: bei Ereignissen mit CTCAE-Grad 2 bevorzugt Amivantamab; Lazertinib nur bei starkem Verdacht von Zusammenhang</li> <li>▪ Unterbrechung beider Komponenten: bei CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und bei VTE-Ereignissen mit klinischer Instabilität</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Dosisunterbrechung<sup>a</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei Ereignissen mit CTCAE-Grad 2: Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion möglich</li> <li>▪ bei Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4: Unterbrechung und Wiederaufnahme ggf. mit reduzierter Dosis</li> </ul> |
|          | <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schrittweise Reduktion von Amivantamab auf 700 mg und 350 mg (bei <math>\geq 80</math> kg: 1050 und 700 mg)</li> <li>▪ schrittweise Reduktion von Lazertinib auf 160 mg; bei Unterbrechung von Amivantamab kann die Dosis wieder auf 240 mg erhöht werden</li> <li>▪ bei Abklingen der Toxizität Reeskalation auf ursprüngliche Dosis möglich (beide Wirkstoffe)<sup>b</sup></li> <li>▪ bei Wiederauftreten eines Ereignisses, auf das schon einmal mit Dosisunterbrechung reagiert wurde: Therapiefortsetzung mit reduzierter Dosis</li> </ul> | <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduktion auf 40 mg</li> <li>▪ Reeskalation auf Ausgangsdosis möglich<sup>b</sup></li> </ul>                                                                                                                                |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Vergleich |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|        | <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ systemische Behandlung für eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung<sup>c</sup></li><li>▪ Behandlung mit einem EGFR-TKI</li><li>▪ Prüfmedikation innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung</li></ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ erforderlich jeweils vor der Amivantamab-Infusion:<ul style="list-style-type: none"><li>▫ Glukokortikoide (Dexamethason, Methylprednisolon; an Tag 1, 2 von Zyklus 1), Antihistamine (Diphenhydramin oder Äquivalent), Antipyretika (Acetaminophen oder Äquivalent)</li></ul></li><li>▪ optional jeweils vor der Amivantamab-Infusion:<ul style="list-style-type: none"><li>▫ Glukokortikoide (ab Zyklus 1, Tag 8), Histamin-H2 Antagonist (Ranitidin), Antiemetika (Ondansetron oder Äquivalent)</li></ul></li><li>▪ optional jeweils nach der Amivantamab-Infusion:<ul style="list-style-type: none"><li>▫ Glukokortikoide, Antihistaminika, Antipyretika, Opiate, Antiemetika (wie unter Prämedikation genannt)</li></ul></li><li>▪ empfohlene Begleitbehandlung im Amivantamab + Lazertinib-Arm (eingeführt mit Protokoll Amendment 3 vom 22.08.2022): Prophylaktische Antikoagulation gemäß lokalen Leitlinien während der ersten 4 Monate der Behandlung mit Amivantamab + Lazertinib</li></ul> <p><u>Weitere erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ supportive Therapie (Antibiotika, Analgetika, Transfusionen, Diät, Osteoklasteninhibitoren, u. a.) nach lokalem Standard</li><li>▪ lokal begrenzte, kurzzeitige Strahlentherapie zur palliativen Behandlung<sup>d</sup></li><li>▪ Medikation zur Vorbeugung und Behandlung von Haut-Nebenwirkungen: z. B. topische und orale Antibiotika, orale und topische Steroide, Hautpflegeprodukte, Antipruritika</li></ul> <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Chemotherapien, systemische Krebstherapien, experimentelle Therapien</li><li>▪ Strahlentherapie für Läsionen, die zur Bewertung des Tumoransprechens ausgewählt wurden</li><li>▪ alle Wirkstoffe, Supplemente u. a. mit CYP3A4/A5-induzierender Wirkung</li></ul> |           |
|        | <p>a. bei nicht tolerierbarer Toxizität, bis zum Abklingen des Ereignisses auf CTCAE-Grad ≤ 1; bei Hautausschlag, oraler Mukositis, Paronychie: Grad ≤ 2</p> <p>b. sofern im Interesse der Patientin oder des Patienten, ggf. nach Absprache mit dem klinischen Monitor</p> <p>c. eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie für eine Erkrankung im Frühstadium war zulässig, wenn diese mehr als 12 Monate vor dem Auftreten der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung verabreicht wurde</p> <p>d. möglichst in der Woche zwischen Amivantamab-Infusionen</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis<br/>VTE: venöses thromboembolisches Ereignis;</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |

## Studiendesign

Die Studie MARIPOSA ist eine noch laufende, teilverblindete 3-armige RCT zum Vergleich von Amivantamab + Lazertinib, Osimertinib und Lazertinib in Monotherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Exon-19-Deletion oder Exon-L858R-Substitution im EGFR-Gen. Der Nachweis der EGFR-Mutation erfolgte durch einen von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen oder anderweitig validierten Test in einem per Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) zertifizierten Labor (für Studienzentren in den USA) oder einem akkreditierten lokalen Labor (für Studienzentren außerhalb der USA). Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein guter Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Die Patientinnen und Patienten durften vor Studieneinschluss keine systemische Behandlung für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Eine Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor war zudem grundsätzlich ausgeschlossen. Eine kurative Therapie einschließlich Resektion oder Chemoradiotherapie durfte für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommen. Auch bei Vorliegen symptomatischer Hirnmetastasen durfte kein Studieneinschluss erfolgen.

In die Studie wurden insgesamt 1074 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:2:1 auf die 3 Studienarme randomisiert. Für die vorliegende Bewertung sind dabei die Studienarme Amivantamab + Lazertinib und Osimertinib relevant, die jeweils 429 Patientinnen und Patienten umfassen. In einem dritten Studienarm wurden 216 Patientinnen und Patienten mit Lazertinib in Monotherapie behandelt. Dieser Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht mehr betrachtet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Mutationstyp (EGFR-Exon-19-Deletion vs. EGFR-Exon-21-L858R-Substitution), Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) und Vorliegen von Hirnmetastasen (ja vs. nein). Der Vergleich von Amivantamab + Lazertinib mit Osimertinib ist unverblindet. Ob ein Wechsel zwischen den Studienarmen nach Krankheitsprogression erlaubt war oder stattgefunden hat, wird in den Studienunterlagen nicht eindeutig benannt, es ist aber davon auszugehen, dass dies in der Studienplanung nicht vorgesehen war.

Die Behandlung mit Amivantamab + Lazertinib und Osimertinib erfolgte weitgehend gemäß den Fachinformationen [8-10]. Abweichend von der Empfehlung der Fachinformationen war eine Fortsetzung der Studienbehandlung sowohl mit Amivantamab + Lazertinib als auch mit Osimertinib auch nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und keine Abbruchkriterien vorlagen. Gemäß aktueller S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms kann im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Weiterbehandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren über die Krankheitsprogression hinaus erfolgen (siehe dazu Ausführungen im Abschnitt zu Folgetherapien weiter unten). Des Weiteren wurde im

Amivantamab + Lazertinib-Arm weitgehend keine Thromboseprophylaxe durchgeführt, wie sie laut Fachinformation bei dieser Wirkstoffkombination vorgesehen ist. Dies wird weiter unten im Abschnitt zu Limitationen der Studie näher erläutert.

Primärer Endpunkt der Studie MARIPOSA ist das progressionsfreie Überleben. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### **Datenschnitte**

Für die Studie MARIPOSA liegen laut Angaben des pU in Modul 4 A 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 11.08.2023: präspezifizierter primärer Datenschnitt nach insgesamt 444 Progressionsereignissen in den Studienarmen mit Amivantamab + Lazertinib und Osimertinib
- Datenschnitt vom 13.05.2024: von der European Medicines Agency (EMA) angeforderter Datenschnitt im Rahmen des Zulassungsverfahrens
- Datenschnitt vom 04.12.2024: präspezifizierte finale Analyse zum Gesamtüberleben

Zudem liegt ein im Rahmen des 120-Tage-Sicherheitsupdates für die Food and Drug Administration (FDA) erstellter Datenschnitt vom 17.11.2023 vor. Der pU legt in Modul 4 A ausschließlich Ergebnisse zum Datenschnitt vom 13.05.2024 vor, der von der EMA angefordert wurde. Analysen zum finalen Datenschnitt konnten nach Angabe des pU nicht vorgelegt werden, da der finale Datenschnitt vom 04.12.2024 zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch ausgewertet wurde. Die Argumentation des pU ist nachvollziehbar, für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher analog zum Vorgehen des pU die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.05.2024 herangezogen.

### **Limitation der Studie MARIPOSA – unzureichende Thromboseprophylaxe**

Laut den Fachinformationen von Amivantamab und Lazertinib soll zur Vermeidung venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) ab dem Zeitpunkt der Therapieinitiation eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden. Entsprechend der klinischen Leitlinien sollten Patientinnen und Patienten prophylaktisch ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (low-molecular weight heparin, LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen [8,9]. In der Studie MARIPOSA wurde erst ab dem Inkrafttreten von Amendment 3 zum Studienprotokoll vom 22.08.2022 – ca. 2 Jahre nach Studienbeginn – eine Thromboseprophylaxe im Amivantamab + Lazertinib-Arm empfohlen. Es ist somit davon auszugehen, dass für rund 2 Jahre keine prophylaktische Antikoagulation im Amivantamab + Lazertinib Arm gemäß Fachinformation erfolgt ist. Zudem soll gemäß Studienprotokoll die prophylaktische Gabe von Antikoagulanzen nur während der

ersten 4 Monate der Behandlung mit Amivantamab + Lazertinib erfolgen. Die Fachinformationen begrenzen die Dauer der Antikoagulation jedoch nicht. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt eines VTEs (insgesamt 163 [39 %] Patientinnen und Patienten im Amivantamab + Lazertinib-Arm und 45 [11 %] der Patientinnen und Patienten im Osimertinib-Arm) keine Antikoagulation erhalten habe. Dies sei insbesondere auf die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch nicht ausgesprochene Empfehlung einer prophylaktischen Antikoagulation zurückzuführen. Zum Zeitpunkt des Inkrafttretens von Amendment 3 zum Studienprotokoll war die Rekrutierung bereits abgeschlossen, sodass davon auszugehen ist, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten die ersten 4 Monate der Behandlung bereits abgeschlossen hatte. Die Empfehlung einer Thromboseprophylaxe mit Amendment 3 des Studienprotokolls hatte für die meisten Patientinnen und Patienten somit keine Konsequenz mehr.

Die fehlende prophylaktische Gabe von Antikoagulanzen stellt eine relevante Limitation der Studie MARIPOSA dar. Diese Unsicherheit stellt die Eignung der Studie MARIPOSA zwar nicht grundsätzlich infrage, allerdings wird dies bei der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe dazu Abschnitt I 4.2).

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Geplante Nachbeobachtung                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                              |
| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                              |
| <b>MARIPOSA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                              |
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                              |
| Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | bis zum Tod oder Studienende                                                 |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                              |
| symptomatische Progression                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | bis zum Tod oder Studienende                                                 |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation                                |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation                                |
| Symptomatik (PGIS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation              |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                              |
| EORTC QLQ-C30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation                                |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                              |
| alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation <sup>a</sup> |
| a. SUEs, bei denen der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation bestand, wurden über diesen Zeitraum hinaus nachbeobachtet                                                                                                                                                                                                              |                                                                              |
| EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala |                                                                              |

Für die patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität war mit Ausnahme des Patient Global Impression of Severity (PGIS) eine Nachbeobachtung bis zu 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation geplant. Für den PGIS war eine Nachbeobachtung bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation vorgesehen. Somit sind die Beobachtungszeiten zwar verkürzt und decken nicht den gesamten Studienzeitraum ab, allerdings ist positiv anzumerken, dass eine Erhebung über den Abbruch der Studienmedikation hinaus geplant war.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen und den Morbiditätspunkt PGIS sind systematisch verkürzt, da sie nicht bis zum Ende der Studie erhoben wurden. Ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), die als mit der Studienbehandlung in Verbindung stehend eingeschätzt wurden, sollten wie das Gesamtüberleben bis zum Studienende beobachtet werden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es grundsätzlich

erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie                    | Amivantamab +<br>Lazertinib<br>N = 429 | Osimertinib<br>N = 429 |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|
| <b>MARIPOSA</b>                                            |                                        |                        |
| Alter [Jahre], MW (SD)                                     | 63 (11)                                | 62 (12)                |
| Geschlecht [w / m], %                                      | 64 / 36                                | 59 / 41                |
| Abstammung, n (%)                                          |                                        |                        |
| weiß                                                       | 164 (38)                               | 165 (39)               |
| schwarz oder afroamerikanisch                              | 4 (< 1)                                | 3 (< 1)                |
| asiatisch                                                  | 250 (58)                               | 251 (59)               |
| andere <sup>a</sup>                                        | 11 (< 1)                               | 10 (< 1)               |
| ECOG-Status zu Studienbeginn, n (%)                        |                                        |                        |
| 0                                                          | 141 (33)                               | 149 (35)               |
| 1                                                          | 288 (67)                               | 280 (65)               |
| Raucherstatus, n (%)                                       |                                        |                        |
| aktive Raucher                                             | 13 (3)                                 | 13 (3)                 |
| ehemalige Raucher                                          | 117 (27)                               | 121 (28)               |
| Krankheitsstadium bei Screening, n (%)                     |                                        |                        |
| IIIA                                                       | 1 (< 1)                                | 3 (< 1)                |
| IIIB                                                       | 11 (3)                                 | 5 (1)                  |
| IIIC                                                       | 3 (< 1)                                | 3 (< 1)                |
| IVA                                                        | 131 (31)                               | 119 (28)               |
| IVB                                                        | 283 (66)                               | 299 (70)               |
| histologischer Subtyp bei Erstdiagnose, n (%) <sup>b</sup> |                                        |                        |
| Adenokarzinom                                              | 417 (97)                               | 415 (97)               |
| großzelliges Karzinom                                      | 3 (< 1)                                | 0 (0)                  |
| Plattenepithelkarzinom                                     | 6 (1)                                  | 5 (1)                  |
| andere                                                     | 2 (< 1)                                | 9 (2)                  |
| EGFR-Mutationstyp, n (%)                                   |                                        |                        |
| EGFR-Exon-19-Del                                           | 258 (60)                               | 257 (60)               |
| EGFR-Exon-21-L858R-Sub                                     | 171 <sup>c</sup> (40)                  | 172 (40)               |

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrsseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Amivantamab +<br>Lazertinib<br>N = 429 | Osimertinib<br>N = 429 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|
| Lymphknotenbefall und Lokalisation von Metastasen zum Screening, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                        |                        |
| Knochen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 14 (3)                                 | 5 (1)                  |
| Leber                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 (< 1)                                | 1 (< 1)                |
| Gehirn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 11 (3)                                 | 5 (1)                  |
| Lymphknoten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11 (3)                                 | 9 (2)                  |
| Nebenniere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0 (0)                                  | 1 (< 1)                |
| Lunge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 20 (5)                                 | 22 (5)                 |
| andere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14 (3)                                 | 16 (4)                 |
| multiple                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 350 (83)                               | 365 (86)               |
| Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,5 [0,2; 207,9]                       | 1,4 [0,3; 162,8]       |
| Art der vorherigen Therapien in früheren Erkrankungsstadien, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                        |                        |
| systemische Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 8 (2)                                  | 10 (2)                 |
| Radiotherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 73 (17)                                | 65 (15)                |
| Operationen oder Prozeduren im Zusammenhang mit der Krebserkrankung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 53 (12)                                | 49 (11)                |
| adjuvante Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 8 (2)                                  | 9 (2)                  |
| neo-adjuvante Therapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 (0)                                  | 1 (< 1)                |
| Therapieabbruch, n (%) <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 236 (55)                               | 283 (66)               |
| Studienabbruch, n (%) <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 24 (6)                                 | 20 (5)                 |
| <p>a. multiple Herkunft, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, oder unbekannt</p> <p>b. Für 1 bzw. 0 Patientinnen und Patienten lag keine Information zum Subtyp vor.</p> <p>c. Gemäß den Angaben im Studienbericht lag bei 172 (40 %) Patientinnen und Patienten eine EGFR-Exon-21-L858R-Sub-Mutation vor.</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (28,7 % vs. 49,2 %) und UEs (21,2 % vs. 13,8 %); Die Angaben umfassen gemäß Studienbericht Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind. Den Angaben zu Abbruchgründen in Modul 4 A des Dossiers ist nicht zu entnehmen, wie viele Patientinnen und Patienten während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind. Darüber hinaus haben 8 vs. 1 der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen.</p> <p>e. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rücknahme der Einverständniserklärung (4,7 % vs. 4,2 %). Todesfälle sind nicht von den Angaben zum Studienabbruch umfasst.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p> |                                        |                        |

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen der Studie MARIPOSA weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt, zu etwas mehr als der Hälfte weiblich und fast ausschließlich entweder weiß (38 %) oder asiatischer Abstammung (58 %). Insgesamt wiesen 66 % der Patientinnen und Patienten eine ECOG-PS von 1 auf. Die Mutationen EGFR-Exon-19-Del und EGFR-Exon-21-L858R-Sub waren etwa gleich häufig zwischen den Behandlungsgruppen. Nahezu alle Patientinnen und Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IVA oder IVB (29 % bzw. 68 %), wobei über 80 % multiple Metastasen aufwiesen. Seit der Diagnose waren im Median 1,4 Jahre vergangen.

Im Verlauf der Studie brachen 55 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 66 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Therapie mit der Studienmedikation ab. Studienabbrüche erfolgten insgesamt bei ca. 5 % der Patientinnen und Patienten.

### **Angaben zum Studienverlauf**

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

| Studie<br>Dauer Studienphase<br>Endpunktkategorie / Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Amivantamab +<br>Lazertinib<br>N = 429 | Osimertinib<br>N = 429 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|
| <b>MARIPOSA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                        |                        |
| Behandlungsdauer [Monate]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                        |                        |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 24,8 [k. A.]                           | 22,4 [k. A.]           |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | k. A.                                  | k. A.                  |
| Beobachtungsdauer [Monate]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                        |                        |
| Gesamtüberleben <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                        |                        |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 31,3 [k. A.]                           | 31,3 [k. A.]           |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | k. A.                                  | k. A.                  |
| Morbidität (EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ, EQ-5D VAS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                        |                        |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 25,7 [k. A.]                           | 24,0 [k. A.]           |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | k. A.                                  | k. A.                  |
| Morbidität (PGIS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                        |                        |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 23,9 [k. A.]                           | 22,1 [k. A.]           |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | k. A.                                  | k. A.                  |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                        |                        |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 25,7 [k. A.]                           | 24,0 [k. A.]           |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | k. A.                                  | k. A.                  |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N = 421                                | N = 428                |
| Median [Min; Max]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 25,8 [k. A.]                           | 23,4 [k. A.]           |
| Mittelwert (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | k. A.                                  | k. A.                  |
| a. Die Beobachtungsdauer wurde auf Basis der inversen Kaplan-Meier-Methode berechnet.<br>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSCLC-SAQ: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom-Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala |                                        |                        |

Die mediane Behandlungsdauer unterscheidet sich zwischen den Studienarmen nur geringfügig (ca. 25 Monate vs. ca. 22 Monate). Ebenso sind die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen für alle Endpunkte hinreichend vergleichbar. Es fällt auf, dass die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ungefähr der medianen Behandlungsdauer entsprechen, obwohl diese Endpunkte bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation erhoben werden sollten (siehe Tabelle 8). Die Gründe hierfür sind unklar.

## Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 1$  % der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Therapieregime<br>Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff                                                                                   | Patientinnen und Patienten mit<br>Folgetherapie n (%) |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                            | Amivantamab +<br>Lazertinib<br>N = 429                | Osimertinib<br>N = 429 |
| <b>MARIPOSA</b>                                                                                                                            |                                                       |                        |
| Weiterbehandlung mit Studienmedikation $\geq 28$ Tage nach Progression<br>(% der Patientinnen und Patienten mit Progression <sup>a</sup> ) | 104 (55,3)                                            | 135 (51,1)             |
| Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten mit mindestens 1<br>Folgetherapie <sup>b</sup>                                            | 133 (31,0)                                            | 186 (43,4)             |
| Chemo- / Immuntherapie-basierte Regime                                                                                                     | 81 (60,9)                                             | 141 (75,8)             |
| Chemotherapie allein                                                                                                                       | 61 (45,9)                                             | 103 (55,4)             |
| Carboplatin + Pemetrexed                                                                                                                   | 39 (29,3)                                             | 62 (33,3)              |
| Carboplatin + Paclitaxel                                                                                                                   | 8 (6,0)                                               | 15 (8,1)               |
| Cisplatin + Pemetrexed                                                                                                                     | 3 (2,3)                                               | 18 (9,7)               |
| Docetaxel                                                                                                                                  | 6 (4,5)                                               | 10 (5,4)               |
| Paclitaxel                                                                                                                                 | 0 (0)                                                 | 5 (2,7)                |
| Tegafur/Gimeracil/Oteracil                                                                                                                 | 0 (0)                                                 | 5 (2,7)                |
| Chemotherapie + VEGF-Inhibitoren                                                                                                           | 11 (8,3)                                              | 23 (12,4)              |
| Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed                                                                                                     | 5 (3,8)                                               | 6 (3,2)                |
| Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel                                                                                                     | 3 (2,3)                                               | 5 (2,7)                |
| Chemotherapie + VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren +<br>Immuntherapie                                                                         | 12 (9,0)                                              | 19 (10,2)              |
| Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel                                                                                      | 5 (3,8)                                               | 8 (4,3)                |
| Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed + Sintilimab                                                                                        | 1 (< 1)                                               | 5 (2,7)                |
| Chemotherapie + Immuntherapie                                                                                                              | 6 (4,5)                                               | 11 (5,9)               |
| Carboplatin + Pembrolizumab + Pemetrexed                                                                                                   | 2 (1,5)                                               | 5 (2,7)                |
| Immuntherapie allein                                                                                                                       | 6 (4,5)                                               | 4 (2,2)                |
| Atezolizumab                                                                                                                               | 5 (3,8)                                               | 1 (< 1)                |

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 1$  % der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Therapieregime<br>Wirkstoffklasse<br>Wirkstoff                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Patientinnen und Patienten mit<br>Folgetherapie n (%) |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Amivantamab +<br>Lazertinib<br>N = 429                | Osimertinib<br>N = 429 |
| monoklonale Anti-EGFR-Antikörper / TKI oder TKI-basierte Regime                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 79 (59,4)                                             | 84 (45,2)              |
| TKI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 66 (49,6)                                             | 71 (38,2)              |
| Osimertinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 38 (28,6)                                             | 42 (22,6) <sup>c</sup> |
| Gefitinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 8 (6,0)                                               | 9 (4,8)                |
| Afatinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 8 (6,0)                                               | 8 (4,3)                |
| Erlotinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1 (< 1)                                               | 10 (5,4)               |
| Aumolertinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5 (3,8)                                               | 5 (2,7)                |
| Furmonertinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6 (4,5)                                               | 3 (1,6)                |
| TKI-basierte Regime                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 16 (12,0)                                             | 19 (10,2)              |
| andere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2 (1,5)                                               | 8 (4,3)                |
| <p>a. bezogen auf die Safety-Population, 421 vs. 428 Patientinnen und Patienten</p> <p>b. alle nachfolgenden Prozentangaben: eigene Berechnung, basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie</p> <p>c. im Rahmen einer Folgetherapie verabreichtes Osimertinib; weitere 135 Patientinnen und Patienten (51,1 %) im Osimertinib-Arm erhielten die Studienmedikation über die Krankheitsprogression hinaus</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie;<br/>N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;<br/>TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p> |                                                       |                        |

In der Studie MARIPOSA waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Die Wahl der Folgetherapie lag im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes. Ob bei Progression wie gemäß S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [11] empfohlen, verpflichtend eine erneute Biopsie erfolgte, um den Mutationsstatus auf mögliche Resistenzbildungen zu testen, ist unklar.

Nach Absetzen der Studienmedikation erhielten 31 % vs. 43 % aller randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten (55 % vs. 51 %) mit Krankheitsprogression erhielt die bestehende Studienmedikation über einen Zeitraum von mehr als 28 Tagen weiter. Diese Behandlung wurde nicht als Folgetherapie, sondern als Fortsetzung der Erstlinientherapie dokumentiert. Darüber hinaus wurden weitere 42 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (23 % der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie) im Rahmen einer Folgetherapie mit Osimertinib weiterbehandelt. Laut den Fachinformationen zu Amivantamab, Lazertinib

und Osimertinib soll die Behandlung bei Krankheitsprogression zwar beendet werden [8-10], jedoch kann gemäß aktueller S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [11] im vorliegenden Anwendungsgebiet fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen eine Weiterbehandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren über die Krankheitsprogression hinaus erfolgen. Insgesamt waren die häufigsten Folgetherapien Chemotherapien (46 % vs. 55 %) und Monotherapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (50 % vs. 38 %), darunter die Monotherapien mit Osimertinib (29 % vs. 23 %). Insgesamt entsprechen die im Verlauf der Studie angewandten Folgetherapien weitgehend den aktuellen Leitlinienempfehlungen.

Unter Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Rahmen einer Folgetherapie mit Osimertinib weiterbehandelt wurden (was eine Weiterführung der bestehenden Medikation darstellt), ergibt sich kein relevanter Unterschied in den Folgetherapien zwischen den Studienarmen. Anhand der Angaben des pU zu Folgetherapien ist jedoch ersichtlich, dass ca. 30 % (55 im Amivantamab + Lazertinib-Arm vs. 78 im Osimertinib-Arm) der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression in beiden Studienarmen keine Folgetherapie erhielten. Für Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die nach Progression im Rahmen einer Folgetherapie mit Osimertinib weiterbehandelt wurden ist unklar, welcher Anteil danach eine Folgetherapie mit anderen Wirkstoffen erhalten hat. Der pU macht in Modul 4 A keine Angaben dazu, aus welchen Gründen Patientinnen und Patienten in der Studie MARIPOSA keine Folgetherapie erhielten. Zwar sind die Anteile von Patientinnen und Patienten ohne Folgetherapie nach Progression zwischen den Studienarmen vergleichbar, es ist jedoch unklar, inwieweit diese Anteile auf die Therapiesituation im Versorgungskontext übertragbar sind und ob Patientinnen und Patienten ohne Folgetherapie nach Progression unter Umständen von einer Folgetherapie profitiert hätten.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

| Studie                                  | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung                |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
|                                         |                                               |                                 | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen |                                       |                          |                                       |
| MARIPOSA                                | ja                                            | ja                              | nein                       | nein                 | ja                                    | ja                       | niedrig                               |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie |                                               |                                 |                            |                      |                                       |                          |                                       |

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MARIPOSA als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU beschreibt, dass die Studie MARIPOSA unter anderem in Studienzentren der Europäischen Union, in den USA und Kanada durchgeführt wurde, wobei ungefähr 38 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weißer und 58 % asiatischer Abstammung waren. Der pU verweist auf die Subgruppenanalysen zur Studie, aus denen hervorgehe, dass Patientinnen und Patienten mit nicht asiatischer Abstammung in gleichem Maße von einer Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib profitierten wie Patientinnen und Patienten mit asiatischer Abstammung.

Des Weiteren sei laut Angabe des pU die Studienpopulation bezogen auf den ECOG-PS sowie auf den prozentualen Anteil der Patienten in den untersuchten Krankheitsstadien mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar. Weiter lägen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf die Versorgung in Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Der pU schließt aus diesen Angaben, dass die Studienergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - symptomatische Progression
  - Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)
  - Symptomatik, gemessen anhand des Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ)
  - Symptomatik, gemessen anhand des PGIS
  - Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
  - VTE (schwere UEs)
  - Pneumonitis / interstitielle Lungenerkrankung (ILD) (SUEs)
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

| Studie   | Endpunkte       |                                         |                             |                         |                    |                                |                                                    |      |                          |                                |                                                            |                                                                                   |                                           |                                                                        |                                      |
|----------|-----------------|-----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|------|--------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|          | Gesamtüberleben | Symptomatische Progression <sup>a</sup> | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | Symptomatik (NSCLC-SAQ) | Symptomatik (PGIS) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | SUEs | Schwere UEs <sup>b</sup> | Abbruch wegen UEs <sup>c</sup> | Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion <sup>d</sup> | Venöse thromboembolische Ereignisse <sup>e</sup> (PTs, schwere UEs <sup>b</sup> ) | Pneumonitis / ILD <sup>f</sup> (PT, SUEs) | Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) <sup>g</sup> | Weitere spezifische UEs <sup>h</sup> |
| MARIPOSA | ja              | nein <sup>i</sup>                       | nein <sup>i</sup>           | nein <sup>i</sup>       | nein <sup>i</sup>  | nein <sup>i</sup>              | nein <sup>i</sup>                                  | ja   | ja                       | ja                             | nein <sup>i</sup>                                          | ja                                                                                | ja                                        | ja                                                                     | ja                                   |

a. Zur Operationalisierung siehe nachfolgenden Textabschnitt.

b. Schwere UEs sind operationalisiert als Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3.

c. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente

d. gemäß Studienprotokoll als UE von spezifischem Interesse (UESI) prädefiniert; siehe hierzu auch den Textabschnitt zum Endpunkt unter dieser Tabelle

e. gemäß Studienprotokoll als UESI prädefiniert; Die vollständige Operationalisierung ist im Textabschnitt zum Endpunkt unter dieser Tabelle beschrieben.

f. gemäß Studienprotokoll als UESI prädefiniert; PT-Sammlung des pU „akute interstitielle Pneumonitis“, „interstitielle Lungenerkrankung“ und „Pneumonitis“

h. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Konjunktivitis“ (PT, UEs), „Obstipation“ (PT, UEs), „Erbrechen“ (PT, UEs), „Ödem peripher“ (PT, UEs), „Schleimhautentzündung“ (PT, UEs), „Muskelspasmen“ (PT, UEs), „Schmerz in einer Extremität“ (PT, UEs), „Myalgie“ (PT, UEs), „Parästhesie“ (PT, UEs), „Augenerkrankungen“ (SOC, UEs), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (SOC, SUEs), „Paronychie“ (PT, schwere UEs), „Dyspnoe“ (PT, schwere UEs), „Untersuchungen“ (SOC, schwere UEs), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UEs), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, schwere UEs), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC, schwere UEs) und „Gefäßerkrankungen“ (SOC, schwere UEs)

i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe den Textabschnitt zum Endpunkt unter dieser Tabelle

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity Survey; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

## **Anmerkungen zu einzelnen Endpunkten**

### ***Endpunkt symptomatische Progression***

Bei dem Endpunkt symptomatische Progression handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Dieser war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse durch die Prüffärztin / den Prüfarzt:

- Auftreten neuer lungenkrebsbedingter Symptome oder einer Symptomverschlechterung, die eine Anpassung der systemischen Krebstherapie erfordern, oder
- Auftreten neuer lungenkrebsbedingter Symptome oder einer Symptomverschlechterung, die eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erfordern.

Der pU stellt neben den Ergebnissen für den kombinierten Endpunkt auch die Ergebnisse für die beiden Einzelkomponenten dar. In der ursprünglichen Studienplanung war vorgesehen, Todesfälle nicht als Ereignis zu werten, sondern Patientinnen und Patienten bei Versterben zu zensieren. Mit einem Addendum zum statistischen Analysenplan vom 14.02.2023 wurde die Operationalisierung des Endpunkts angepasst, sodass Todesfälle ebenfalls als Ereignis gezählt wurden. In Modul 4 A legt der pU Auswertungen zur ursprünglichen Operationalisierung (Zensierung bei Tod) als auch Sensitivitätsanalysen (Tod als Ereignis) vor.

Die symptomatische Progression ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist es jedoch nicht möglich zu beurteilen, ob der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung für die Nutzenbewertung geeignet ist. Dies wird nachfolgend begründet.

Zwar wurde der Endpunkt vom pU prädefiniert, jedoch fehlen Angaben wie dieser kombinierte Endpunkt im Detail erhoben und ausgewertet wurde. Aus dem elektronischen Erfassungsbogen (eCRF) geht hervor, dass die Symptome, die als symptomatische Progression gewertet wurden, mit UE-Einträgen verknüpft wurden. Es bleibt dabei jedoch unklar, auf Basis welcher Ereignisse eine symptomatische Progression festgestellt wurde. Die für die Progression relevanten Symptome sollten möglichst vorab definiert werden. Bei einer Erfassung über UEs wäre dies, wie in anderen Studien auch, über eine vorab definierte Liste relevanter PTs möglich. Bevorzugt sind jedoch patientenberichtete Fragebogen geeignet, die die spezifische Symptomatik und deren Relevanz für die Patientin oder den Patienten explizit erfassen.

Damit ein kombinierter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist es erforderlich, dass die einzelnen Komponenten des Endpunkts patientenrelevant sind. Für die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts symptomatische Progression bleibt unklar, ob alle eingegangenen Ereignisse zwangsläufig patientenrelevant sind und eine Progression darstellen und in welchem Umfang Ereignisse unterschiedlicher Schweregrade in die Analyse

eingingen. Zur Bewertung ist eine genaue Auflistung erforderlich, welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingehen. Darüber hinaus ist, wie bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungen beschrieben [12,13], die Verknüpfung der Symptomatik mit der Anpassung bzw. Initiierung einer Therapie, wie in der Studie erfolgt, unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen. Stattdessen sollte ausschließlich das symptomatische Ereignis direkt erfasst werden und nicht nur in Verbindung mit der Anpassung bzw. Initiierung einer Therapie.

In der Gesamtschau ist der Endpunkt der symptomatischen Progression ohne die oben beschriebenen weitergehenden Informationen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

### ***Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität***

Der pU hat in der Studie MARIPOSA Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Instrumenten EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ, PGIS und EQ-5D VAS erhoben. Alle Instrumente wurden während der Behandlungsphase jeweils zu Beginn der Zyklen 1, 2 und 3 (d. h. alle 4 Wochen) und danach zu Beginn jedes 2. Zyklus erhoben (d. h. alle 8 Wochen). Nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte die Erhebung für ein weiteres Jahr in Abständen von 12 Wochen, unabhängig davon, ob eine Folgetherapie initiiert wurde oder nicht. Die laut Studienprotokoll prädefinierte Operationalisierung war jeweils die Änderung gegenüber Baseline mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 und NSCLC-SAQ für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung. Für den EORTC QLQ C30 sollte zusätzlich der Anteil von Patientinnen und Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung angegeben werden. Mit einem Addendum zum Statistischen Analysenplan wurden die Responderanalysen zum NSCLC-SAQ und die Auswertung zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung für den EORTC QLQ-C30 jedoch entfernt. Allerdings liegen auch die im Studienprotokoll prädefinierten Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Responsekriterium  $\geq 10$  Punkte) für den EORTC QLQ-C30 sowie die geplanten MMRM-Analysen weder in Modul 4 noch in den Studienunterlagen vor, obwohl diese gemäß Modulvorlage vorzulegen sind.

Der pU weicht bei den Auswertungen in Modul 4 A von der im Studienprotokoll prädefinierten Vorgehensweise ab. Zum einen stellt er keine Ereigniszeitanalysen dar, sondern vergleicht die Anteile von Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Als Begründung dafür gibt der pU an, dass über alle Erhebungsinstrumente hinweg hinreichend ähnliche Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen vorlägen. Zum anderen zieht er für seine Analysen nicht wie präspezifiziert die erstmalige, sondern die dauerhafte Verschlechterung heran. Dies begründet er mit Verweis auf den G-BA mit einer höheren Relevanz für die Patientinnen und

Patienten. Eine dauerhafte Verschlechterung ist dabei in Modul 4 A definiert als eine Verschlechterung, bei der der jeweilige Schwellenwert in mindestens 2 Erhebungen und bei allen gegebenenfalls noch folgenden Erhebungen bis zum Ende der Beobachtung überschritten wird. Aufgrund der verkürzten Beobachtungsdauer (siehe Tabelle 10) bezeichnet der pU diese Operationalisierung als bestätigte Verschlechterung. Als Responseschwelle dient jeweils eine Verschlechterung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite. Die Definition der dauerhaften bzw. bestätigten Verschlechterung sowie des Responsekriteriums ist adäquat.

Die Betrachtung einer dauerhaften anstelle einer einmaligen Verschlechterung ist grundsätzlich sinnvoll, da einer Verschlechterung, die über einen längeren Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird. In der vorliegenden Indikation ist ein progredienter Krankheitsverlauf zu erwarten, weshalb die Vermeidung einer zunehmenden Morbidität und Erhalt von gesundheitsbezogener Lebensqualität neben der Verlängerung des Überlebens maßgebliche Therapieziele sind. In der vorliegenden Datensituation mit annähernd gleich langer Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte in beiden Studienarmen und vergleichbaren Rücklaufquoten kann die dauerhafte Verschlechterung betrachtet werden. Die in Modul 4 A vom pU gewählte Operationalisierung der Anteile von Patientinnen und Patienten mit dauerhafter Verschlechterung ist allerdings nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies ist darin begründet, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer dauerhaften Verschlechterung unabhängig vom Zeitpunkt des Eintretens der Verschlechterung als gleichwertige Ereignisse in die Auswertung eingehen. Der reine Vergleich der Ereignisanteile bildet damit nicht das Therapieziel ab, die Zeit bis zur (dauerhaften) Verschlechterung von Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität so weit wie möglich auszudehnen. Für eine sinnvolle Aussage über das Erreichen dieses Ziels wäre es daher erforderlich, Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorzulegen.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da zum einen die präspezifizierten Analysen nicht vorgelegt wurden und die vorliegenden Auswertungen zu den Anteilen von Patientinnen und Patienten mit dauerhafter Verschlechterung nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

### ***Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen***

#### ***Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion***

Der Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ist in der Studie MARIPOSA als UE von spezifischem Interesse definiert. Der Endpunkt wurde laut den Studienunterlagen als PT „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ erhoben. Die vom pU vorgelegten

Auswertungen sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, dies wird im Folgenden beschrieben.

Grundsätzlich konnten aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaften i. v. Gabe nur im Interventionsarm Ereignisse im PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ unter der Studienmedikation erfasst werden. Damit es auch in unverblindeten Studien mit einem Vergleich von oral und intravenös verabreichten Wirkstoffen möglich wird, aussagekräftige Daten zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion für die Nutzenbewertung zu erhalten, wäre eine aggregierte Analyse aller für die infusionsbedingten Reaktionen potenziell relevanten symptomatischen UEs (z. B. Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Fieber, unabhängig davon ob im zeitlichen Zusammenhang mit einer Infusion oder nicht) notwendig. Dabei sollten spezifische UEs, die infusionsbedingte Reaktionen abbilden, entweder prädefiniert werden oder sich auf inhaltlich begründete Zusammenstellungen auf Basis von Publikationen oder Zusammenstellungen des MedDRA-Systems (z. B. eine PT-Liste) beziehen und in beiden Studienarmen erhoben werden. Unabhängig von der aggregierten Analyse ist es notwendig, dass die der Infusionsreaktion zugrunde liegenden individuellen Symptome in die allgemeine Auswertung der UEs eingehen. Dafür müssen die jeweiligen Symptome über das entsprechende PT (z. B. PT Dyspnoe) in die UE-Auswertungen einfließen (wie z. B. in der Studie MAIA, siehe [14]). Aus dem Studienprotokoll ist nicht ersichtlich, ob nur die Diagnose einer infusionsbedingten Reaktion oder ob zusätzlich die jeweils zugrunde liegenden individuellen Symptome erfasst werden sollten. Anhand der Angaben im Studienbericht zum 1. Datenschnitt ist jedoch erkennbar, dass die individuellen Symptome erfasst wurden, jedoch nicht in die allgemeine Auswertung der UEs eingingen (Ereignisse sind im Studienbericht separat und nur für den Interventionsarm berichtet). Eine Auflistung der als infusionsbedingte Reaktion erfassten Symptome ist in Tabelle 25 dargestellt. Auswertungen zu sämtlichen im Studienverlauf aufgetretenen symptomatischen UEs (d. h. allen UEs, unabhängig ob infusionsbedingt oder nicht) liegen somit derzeit nicht vor. Zusätzlich ist zu kritisieren, dass für die Einschätzung der Prüferärztinnen und -ärzte, ob ein UE als Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion einzuordnen ist, in der Studie MARIPOSA keine konkreten Kriterien vorgegeben worden sind (z. B. eine prädefinierte PT-Liste).

Durch das Vorgehen des pU (Symptome der Infusionsreaktion gehen nicht in die Auswertungen zu Endpunkten zu Nebenwirkungen ein) ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu allen PTs / SOCs (sowie den übergeordneten UE-Endpunkten) erschwert, insbesondere für PTs / SOCs, die häufig infusionsbedingt auftraten (z. B. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems, Augenerkrankungen). Es ist daher unklar, ob sich bei Betrachtung aller im Studienverlauf aufgetretenen Ereignisse (unabhängig ob infusionsbedingt oder nicht) auf der PT- und SOC-Ebene die Effektschätzung für die einzelnen PTs ändert. Dies wird am PT Dyspnoe deutlich, das im Studienbericht bei 23 % der Patientinnen und Patienten als infusionsbedingtes UE dokumentiert ist, jedoch bei nur 12 %

vs. 16 % der Patientinnen und Patienten als nicht infusionsbedingtes Ereignis (Angaben zum 1. Datenschnitt). Ein Aufaddieren beider Raten ist nicht möglich, da bei einer Patientin / einem Patienten sowohl ein infusions- als auch ein nicht infusionsbedingtes Ereignis aufgetreten sein kann. Somit liegt bei einzelnen PTs, welche häufig als infusionsbedingte Ereignisse auftraten (z. B. Dyspnoe und Husten sowie Übelkeit), keine vollständige Erfassung vor. Gesicherte Aussagen zu potenziellen Effekten auf PT / SOC-Ebene sind deswegen für die betroffenen SOCs / PTs nicht möglich. Die in der vorliegenden Bewertung eingeschlossenen spezifischen UEs zeigen jedoch ohnehin bereits Nachteile für die Intervention, dasselbe gilt für die Gesamtraten der Endpunkte zu SUEs und schweren UEs. Lediglich für das PT Dyspnoe (schwere UEs) liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor, hier zeigte sich ein Vorteil für die Intervention für den fraglich ist, ob er bei Berücksichtigung der infusionsbedingten Reaktionen symptomatischen UEs bestehen bleibt.

Aufgrund der hohen Anzahl an infusionsbedingten Ereignissen, die nicht in die allgemeinen Auswertungen zu UEs eingegangen sind, ist die Interpretierbarkeit der Effekte aller Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen eingeschränkt. Diese Unsicherheit wird bei der Bestimmung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

#### VTE

Der Endpunkt VTE ist in der Studie MARIPOSA als UE von spezifischem Interesse definiert. Eine gezielte Erhebung dieses Endpunkts wurde erst mit Amendment 3 zum Studienprotokoll vom 22.08.2022 eingeführt, nachdem im bisherigen Studienverlauf ein gehäuftes Auftreten dieser Ereignisse beobachtet wurde. Eine prädefinierte Liste von Symptomen, die als VTE erfasst werden sollten, liegt jedoch nicht vor. Es ist zudem unklar, ob alle im Studienverlauf aufgetretenen Ereignisse unter dem Endpunkt erfasst wurden, oder ob nur Ereignisse, die nach Inkrafttreten von Amendment 3 auftraten, in die Auswertung eingingen.

Eine Betrachtung der Ergebnisse der UEs zeigt, dass der Endpunkt im Wesentlichen durch Ereignisse der PTs „tiefe Venenthrombose“, „Venenthrombose einer Extremität“ und „Lungenembolie“ bestimmt wird (siehe Angaben zu häufigen UEs in Tabelle 21). Des Weiteren ist anhand der Ereigniszahlen zu den PTs „tiefe Venenthrombose“, „Venenthrombose einer Extremität“ und „Lungenembolie“ abzuleiten, dass die Auswertung zu diesem Endpunkt auf Basis aller im Studienverlauf aufgetretenen Ereignisse erfolgte.

Aufgrund der deutlichen Effekte in der vorliegenden Operationalisierung des pU wird der Endpunkt trotz der bestehenden Unsicherheiten für die Nutzenbewertung als interpretierbar eingeschätzt und entsprechend herangezogen. Allerdings stellt nicht jede Venenthrombose zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis dar, da Thrombosen nicht zwingend symptomatisch oder behandlungsbedürftig sind und unter Umständen nur anhand von Ergebnissen diagnostischer Tests identifiziert werden. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung

die schweren Ereignisse von CTCAE-Grad  $\geq 3$  herangezogen, da damit alle patientenrelevanten Ereignisse für diesen Endpunkt abgebildet werden.

#### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Studienebene | Endpunkte       |                                         |                             |                         |                         |                    |                                                    |                |                          |                                |                                                            |                                                                                   |                                           |                                                           |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|-----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              | Gesamtüberleben | Symptomatische Progression <sup>a</sup> | Symptomatik (EORTC QLQ-C30) | Symptomatik (NSCLC-SAQ) | Symptomatik (EQ-5D VAS) | Symptomatik (PGIS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | SUEs           | Schwere UEs <sup>b</sup> | Abbruch wegen UEs <sup>c</sup> | Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion <sup>d</sup> | Venöse thromboembolische Ereignisse <sup>e</sup> (PTs, schwere UEs <sup>b</sup> ) | Pneumonitis / ILD <sup>f</sup> (PT, SUEs) | Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) | Weitere spezifische UEs <sup>g</sup> |
| MARIPOSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | N            | N               | – <sup>h</sup>                          | – <sup>h</sup>              | – <sup>h</sup>          | – <sup>h</sup>          | – <sup>h</sup>     | – <sup>h</sup>                                     | H <sup>i</sup> | H <sup>i</sup>           | H <sup>j</sup>                 | – <sup>h</sup>                                             | H <sup>i</sup>                                                                    | H <sup>i</sup>                            | H <sup>i, k</sup>                                         | H <sup>i, k</sup>                    |
| <p>a. zur Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente</p> <p>d. gemäß Studienprotokoll als UE von spezifischem Interesse (UESI) prädefiniert; siehe auch Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>e. gemäß Studienprotokoll als UESI prädefiniert; zur vollständigen Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>f. gemäß Studienprotokoll als UESI prädefiniert; PT-Sammlung des pU „akute interstitielle Pneumonitis“, „interstitielle Lungenerkrankung“ und „Pneumonitis“</p> <p>g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Konjunktivitis“ (PT, UEs), „Obstipation“ (PT, UEs), „Erbrechen“ (PT, UEs), „Ödem peripher“ (PT, UEs), „Schleimhautentzündung“ (PT, UEs), „Muskelspasmen“ (PT, UEs), „Schmerz in einer Extremität“ (PT, UEs), „Myalgie“ (PT, UEs), „Parästhesie (PT, UE), „Augenerkrankungen“ (SOC, UEs), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (SOC, SUEs), „Paronychie“ (PT, schwere UEs), „Dyspnoe“ (PT, schwere UEs), „Untersuchungen“ (SOC, schwere UEs), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (SOC, schwere UEs), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, schwere UEs), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC, schwere UEs) und „Gefäßerkrankungen“ (SOC, schwere UEs)</p> <p>h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>i. verkürzte Beobachtung aufgrund potenziell informativer Gründe; unvollständige Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome in den Auswertungen</p> <p>j. subjektive Entscheidung zum Abbruch bei unverblindeter Endpunkterhebung</p> <p>k. unverblindete Endpunkterhebung bei nicht schweren / schwerwiegenden Ereignissen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; H: hoch; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; N: niedrig; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; VAS: visuelle Analogskala</p> |              |                 |                                         |                             |                         |                         |                    |                                                    |                |                          |                                |                                                            |                                                                                   |                                           |                                                           |                                      |

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schweren UEs und zu den weiteren spezifischen UEs ist aufgrund von unvollständigen Beobachtungen als hoch zu bewerten. Es finden in hohem Umfang Therapieabbrüche statt, die zu potenziell informativen Zensierungen für diese Endpunkte führen. Zudem zeigen sich Unterschiede in den Häufigkeiten für mehrere Therapieabbruchgründe. Darüber hinaus gehen die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome im Interventionsarm nicht in die Auswertungen ein.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs wird aufgrund der subjektiven Entscheidung für einen Abbruch bei einem Studiendesign ohne Verblindung als hoch eingeschätzt. Zudem wird aufgrund der unverblindeten Erhebung für die Ergebnisse zu den nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Aufgrund der im Interventionsarm unzureichend eingesetzten prophylaktischen Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen zur Vermeidung von VTEs bleibt für die Ergebnisse der Studie MARIPOSA unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2). Somit ist die Aussagesicherheit reduziert und es können auf Basis der vorliegenden Informationen unabhängig vom endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Des Weiteren ergibt sich unter Berücksichtigung der beschriebenen gravierenden Mängel bei der Erhebung und Auswertung der einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Symptome (siehe Abschnitt I 4.1) zusätzlich, dass sowohl für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion insgesamt als auch für das spezifische UE Dyspnoe keine geeigneten Daten vorliegen. Die fehlende Berücksichtigung dieser Ereignisse wirkt sich ebenfalls auf die beobachteten Effekte in den Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs sowie einige spezifische UEs aus (siehe Abschnitt I 4.1). Allerdings zeigen sich in diesen Endpunkten bereits deutliche Effekte zum Nachteil der Intervention (siehe Abschnitt I 4.3), sodass die Ergebnisse trotz der beschriebenen Unsicherheit als interpretierbar eingeschätzt werden.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Amivantamab + Lazertinib mit Osimertinib als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in I Anhang B abgebildet. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs befinden sich in I Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Amivantamab +<br>Lazertinib         |                                                                                                                           | Osimertinib |                                                                                                                           | Amivantamab +<br>Lazertinib vs.<br>Osimertinib |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | N                                   | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N           | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI]; p-Wert                           |
| MARIPOSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                                |
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                     |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                                |
| Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 429                                 | n. e.<br>142 (33,1)                                                                                                       | 429         | 37,3 [32,5; n. b.]<br>177 (41,3)                                                                                          | 0,77 [0,62; 0,96]; 0,019 <sup>a</sup>          |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                     |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                                |
| symptomatische<br>Progression                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | keine geeigneten Daten <sup>b</sup> |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                                |
| a. Cox Proportional Hazard-Modells und Log-Rank-Test; stratifiziert nach Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (ja, nein)                                                                                                                                                       |                                     |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                                |
| b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                                |
| EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; Exon-19-Del: Exon-19-Deletionsmutation; Exon-21-L858R-Sub: Exon-21-L858R-Substitutionsmutation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie |                                     |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                                |

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Studie                                                         | Amivantamab + Lazertinib |                                               | Osimertinib |                                               | Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|
| Endpunktkategorie                                              | N                        | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N           | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>        |
| Endpunkt                                                       |                          |                                               |             |                                               |                                          |
| Zeitpunkt                                                      |                          |                                               |             |                                               |                                          |
| <b>MARIPOSA</b>                                                |                          |                                               |             |                                               |                                          |
| <b>Morbidität</b>                                              |                          |                                               |             |                                               |                                          |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)                     |                          |                                               |             |                                               | keine geeigneten Daten <sup>b</sup>      |
| Symptomatik (NSCLC-SAQ)                                        |                          |                                               |             |                                               | keine geeigneten Daten <sup>b</sup>      |
| Symptomatik (PGIS)                                             |                          |                                               |             |                                               | keine geeigneten Daten <sup>b</sup>      |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)                                 |                          |                                               |             |                                               | keine geeigneten Daten <sup>b</sup>      |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                      |                          |                                               |             |                                               |                                          |
| EORTC QLQ-C30, Funktionsskalen                                 |                          |                                               |             |                                               | keine geeigneten Daten <sup>b</sup>      |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                          |                          |                                               |             |                                               |                                          |
| UEs (ergänzend dargestellt)                                    | 421                      | 421 (100,0)                                   | 428         | 425 (99,3)                                    | –                                        |
| SUEs                                                           | 421                      | 222 (52,7)                                    | 428         | 168 (39,3)                                    | 1,35 [1,16; 1,56]; < 0,001               |
| schwere UEs <sup>c</sup>                                       | 421                      | 329 (78,1)                                    | 428         | 210 (49,1)                                    | 1,60 [1,43; 1,78]; < 0,001               |
| Abbruch wegen UEs <sup>d</sup>                                 | 421                      | 172 (40,9)                                    | 428         | 67 (15,7)                                     | 2,61 [2,04; 3,35]; < 0,001               |
| Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion                  |                          |                                               |             |                                               | keine geeigneten Daten <sup>b</sup>      |
| venöse thromboembolische Ereignisse (schwere UEs) <sup>e</sup> | 421                      | 51 (12,1)                                     | 428         | 17 (4,0)                                      | 3,06 [1,80; 5,21]; < 0,001               |
| Pneumonitis / ILD (SUEs) <sup>f</sup>                          | 421                      | 13 (3,1)                                      | 428         | 13 (3,0)                                      | 1,03 [0,48; 2,20]; 0,945                 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)      | 421                      | 385 (91,4)                                    | 428         | 278 (65,0)                                    | 1,41 [1,30; 1,52]; < 0,001               |
| Konjunktivitis (PT, UEs)                                       | 421                      | 49 (11,6)                                     | 428         | 9 (2,1)                                       | 5,47 [2,73; 10,97]; < 0,001              |
| Obstipation (PT, UEs)                                          | 421                      | 128 (30,4)                                    | 428         | 66 (15,4)                                     | 1,97 [1,51; 2,57]; < 0,001               |
| Erbrechen (PT, UEs)                                            | 421                      | 54 (12,8)                                     | 428         | 27 (6,3)                                      | 2,03 [1,31; 3,14]; 0,002                 |
| Ödem peripher (PT, UEs)                                        | 421                      | 157 (37,3)                                    | 428         | 28 (6,5)                                      | 5,72 [3,92; 8,36]; < 0,001               |
| Schleimhautentzündung (PT, UEs)                                | 421                      | 45 (10,7)                                     | 428         | 14 (3,3)                                      | 3,30 [1,84; 5,90]; < 0,001               |
| Muskelspasmen (PT, UEs)                                        | 421                      | 78 (18,5)                                     | 428         | 36 (8,4)                                      | 2,21 [1,52; 3,19]; < 0,001               |
| Schmerz in einer Extremität (PT, UEs)                          | 421                      | 69 (16,4)                                     | 428         | 28 (6,5)                                      | 2,52 [1,66; 3,81]; < 0,001               |
| Myalgie (PT, UEs)                                              | 421                      | 58 (13,8)                                     | 428         | 23 (5,4)                                      | 2,56 [1,61; 4,08]; < 0,001               |
| Parästhesie (PT, UEs)                                          | 421                      | 60 (14,3)                                     | 428         | 26 (6,1)                                      | 2,36 [1,52; 3,66]; < 0,001               |
| Augenerkrankungen (SOC, UEs)                                   | 421                      | 141 (33,5)                                    | 428         | 71 (16,6)                                     | 2,02 [1,57; 2,60]; < 0,001               |

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Amivantamab +<br>Lazertinib |                                                        | Osimertinib                         |                                                        | Amivantamab + Lazertinib<br>vs. Osimertinib |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N                           | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | N                                   | Patientinnen<br>und Patienten<br>mit Ereignis<br>n (%) | RR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup>        |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 421                         | 30 (7,1)                                               | 428                                 | 11 (2,6)                                               | 2,78 [1,41; 5,48]; 0,003                    |
| Paronychie (PT, schwere UEs <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 421                         | 48 (11,4)                                              | 428                                 | 2 (0,5)                                                | 24,20 [5,98; 97,96];<br>< 0,001             |
| Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                             |                                                        | keine geeigneten Daten <sup>b</sup> |                                                        |                                             |
| Untersuchungen (SOC, schwere UEs <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 421                         | 62 (14,7)                                              | 428                                 | 39 (9,1)                                               | 1,62 [1,11; 2,36]; 0,012                    |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 421                         | 62 (14,7)                                              | 428                                 | 31 (7,2)                                               | 2,03 [1,35; 3,04]; < 0,001                  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 421                         | 39 (9,3)                                               | 428                                 | 18 (4,2)                                               | 2,22 [1,29; 3,81]; 0,004                    |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 421                         | 39 (9,3)                                               | 428                                 | 21 (4,9)                                               | 1,89 [1,13; 3,15]; 0,016                    |
| Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 421                         | 33 (7,8)                                               | 428                                 | 19 (4,4)                                               | 1,77 [1,02; 3,06]; 0,042                    |
| <p>a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Art der Mutation (EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub), Abstammung (asiatisch, nicht asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (ja, nein)</p> <p>b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>d. Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente</p> <p>e. zur Operationalisierung des Endpunkts siehe Abschnitt I 4.1; Ergebnisse maßgeblich bestimmt durch die PTs „tiefe Venenthrombose“, „Venenthrombose einer Extremität“ und „Lungenembolie“</p> <p>f. operationalisiert über folgende PTs: „akute interstitielle Pneumonitis“, „interstitielle Lungenerkrankung“ und „Pneumonitis“</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SOC: Systemorganklasse; PT: bevorzugte Benennung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |                             |                                                        |                                     |                                                        |                                             |

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2).

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Amivantamab + Lazertinib. Allerdings zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (siehe Abschnitt I 4.4).

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt fällt auf, dass sich eine deutliche Trennung zugunsten des Interventionsarms erst im späteren Verlauf ab etwa Monat 12 ergibt (siehe Abbildung 1). Zwischen Monat 3 und Monat 10 zeigt sich dagegen eher im Interventionsarm ein stärkerer Abfall der Kaplan-Meier-Kurve als im Kontrollarm. Dies deutet zunächst darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, welche nicht bzw. weniger stark von der Intervention profitieren. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppen < 65 Jahre und  $\geq 65$  Jahre zeigen dagegen keine derartigen Überschneidungen, die Subgruppenergebnisse weisen dabei entgegengesetzte Effektrichtungen auf (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3).

Für die Altersgruppe < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib, für die Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre ergibt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.

## **Morbidität**

Für die in der Studie MARIPOSA erhobenen Endpunkte zur Morbidität liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Für sämtliche Endpunkte zur Morbidität ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die in der Studie MARIPOSA erhobenen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

### ***Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

### ***Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Dyspnoe***

Für die Endpunkte Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Dyspnoe liegen keine geeigneten Daten vor. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

### ***Pneumonitis / ILD (SUEs)***

Für den Endpunkt Pneumonitis / ILD (SUEs) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

### ***Weitere spezifische UEs***

Für die Endpunkte VTE (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Konjunktivitis (UEs), Obstipation (UEs), Erbrechen (UEs), Ödem peripher (UEs), Schleimhautentzündung (UEs), Muskelspasmen (UEs), Schmerz in einer Extremität (UEs), Myalgie (UEs), Parästhesie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs), Paronychie (schwere UEs), Untersuchungen (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und Gefäßerkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von

Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib.

#### **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Tabelle 17 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Amivantamab + Lazertinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

| Studie<br>Endpunkt<br>Merkmal<br>Subgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Amivantamab +<br>Lazertinib |                                                                                                                           | Osimertinib |                                                                                                                           | Amivantamab + Lazertinib<br>vs. Osimertinib |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N                           | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | N           | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis<br>n (%) | HR [95 %-KI] <sup>a</sup>                   | p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>MARIPOSA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                             |                     |
| <b>Gesamtüberleben</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                             |                     |
| Alter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                             |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                             |                     |
| < 65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 235                         | n. e.<br>59 (25,1)                                                                                                        | 237         | 36,86 [30,62; n. b.]<br>102 (43,0)                                                                                        | 0,51 [0,37; 0,70]                           | < 0,001             |
| ≥ 65                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 194                         | 36,01 [30,42; n. b.]<br>83 (42,8)                                                                                         | 192         | 37,32 [34,37; n. b.]<br>75 (39,1)                                                                                         | 1,19 [0,87; 1,63]                           | 0,270               |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                             |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           | Interaktion:                                | < 0,001             |
| a. unstratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit dem Studienarm als einziger erklärenden Variablen<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl<br>ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte<br>kontrollierte Studie |                             |                                                                                                                           |             |                                                                                                                           |                                             |                     |

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Amivantamab + Lazertinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **I 5      Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1    Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs**

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Beobachtungsdauer<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Amivantamab + Lazertinib vs.<br>Osimertinib<br>Quantil der Zeit bis zum Ereignis<br>(Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>                       |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| <b>Mortalität</b>                                                                    |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| Gesamtüberleben                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| Alter                                                                                |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| < 65 Jahre                                                                           | Median: n. e. vs. 36,86 Monate<br>HR: 0,51 [0,37; 0,70];<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                                                       | Endpunktkategorie: Mortalität<br>KI <sub>0</sub> < 0,85<br>Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich                                                                   |
| ≥ 65 Jahre                                                                           | Median: 36,01 vs. 37,32 Monate<br>HR: 1,19 [0,87; 1,63];<br>p = 0,270                                                                                                                           | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt                                                                                                                |
| <b>Morbidität</b>                                                                    |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| symptomatische Progression                                                           | keine geeigneten Daten                                                                                                                                                                          | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt                                                                                                                |
| <b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>                                    |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| <b>Morbidität</b>                                                                    |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Symptomskalen)                                           | keine geeigneten Daten                                                                                                                                                                          | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt                                                                                                                |
| Symptomatik (NSCLC-SAQ)                                                              | keine geeigneten Daten                                                                                                                                                                          | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt                                                                                                                |
| Symptomatik (PGIS)                                                                   | keine geeigneten Daten                                                                                                                                                                          | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt                                                                                                                |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)                                                       | keine geeigneten Daten                                                                                                                                                                          | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt                                                                                                                |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                            |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)                                                      | keine geeigneten Daten                                                                                                                                                                          | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt                                                                                                                |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |
| SUEs                                                                                 | 52,7 % vs. 39,3 %<br>RR: 1,35 [1,16; 1,56];<br>RR: 0,74 [0,64; 0,86] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Ausmaß: Anhaltspunkt                                                                        | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen<br>0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90<br>höherer Schaden, Ausmaß: mindestens beträchtlich <sup>d</sup> |

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Beobachtungsdauer<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Amivantamab + Lazertinib vs.<br>Osimertinib<br>Quantil der Zeit bis zum Ereignis<br>(Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| schwere UEs                                                                          | 78,1 % vs. 49,1 %<br>RR: 1,60 [1,43; 1,78];<br>RR: 0,63 [0,56; 0,70] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Ausmaß: Anhaltspunkt                                                                        | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 %<br>höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Abbruch wegen UEs                                                                    | 40,9 % vs. 15,7 %<br>RR: 2,61 [2,04; 3,35];<br>RR: 0,38 [0,30; 0,49] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                            | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Reaktionen im<br>Zusammenhang mit einer<br>Infusion                                  | keine geeigneten Daten                                                                                                                                                                          | höherer / geringerer Schaden nicht<br>belegt                                                                                                   |
| venöse thromboembolische<br>Ereignisse (schwere UEs)                                 | 12,1 % vs. 4,0 %<br>RR: 3,06 [1,80; 5,21];<br>RR: 0,33 [0,19; 0,56] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                             | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 %<br>höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Pneumonitis / ILD (SUEs)                                                             | 3,1 % vs. 3,0 %<br>RR: 1,03 [0,48; 2,20];<br>p = 0,945                                                                                                                                          | höherer / geringerer Schaden nicht<br>belegt                                                                                                   |
| Erkrankungen der Haut und<br>des Unterhautgewebes (UEs)                              | 91,4 % vs. 65,0 %<br>RR: 1,41 [1,30; 1,52];<br>RR: 0,71 [0,66; 0,77] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                            | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Konjunktivitis (UEs)                                                                 | 11,6 % vs. 2,1 %<br>RR: 5,47 [2,73; 10,97];<br>RR: 0,18 [0,09; 0,37] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                            | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Obstipation (UEs)                                                                    | 30,4 % vs. 15,4 %<br>RR: 1,97 [1,51; 2,57];<br>RR: 0,51 [0,39; 0,66] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                            | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrsseitige Tabelle)

| Beobachtungsdauer<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Amivantamab + Lazertinib vs.<br>Osimertinib<br>Quantil der Zeit bis zum Ereignis<br>(Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erbrechen (UEs)                                                                      | 12,8 % vs. 6,3 %<br>RR: 2,03 [1,31; 3,14];<br>RR: 0,49 [0,32; 0,76] <sup>c</sup> ;<br>p = 0,002<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                             | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Ödem peripher (UEs)                                                                  | 37,3 % vs. 6,5 %<br>RR: 5,72 [3,92; 8,36];<br>RR: 0,17 [0,12; 0,26] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                             | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Schleimhautentzündung<br>(UEs)                                                       | 10,7 % vs. 3,3 %<br>RR: 3,30 [1,84; 5,90];<br>RR: 0,30 [0,17; 0,54] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                             | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Muskelspasmen (UEs)                                                                  | 18,5 % vs. 8,4 %<br>RR: 2,21 [1,52; 3,19];<br>RR: 0,45 [0,31; 0,66] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                             | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Schmerz in einer Extremität<br>(UEs)                                                 | 16,4 % vs. 6,5 %<br>RR: 2,52 [1,66; 3,81];<br>RR: 0,40 [0,26; 0,60] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                             | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Myalgie (UEs)                                                                        | 13,8 % vs. 5,4 %<br>RR: 2,56 [1,61; 4,08];<br>RR: 0,39 [0,25; 0,62] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                             | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Parästhesie (UEs)                                                                    | 14,3 % vs. 6,1 %<br>RR: 2,36 [1,52; 3,66];<br>RR: 0,42 [0,27; 0,65] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                             | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrsseitige Tabelle)

| Beobachtungsdauer<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe | Amivantamab + Lazertinib vs.<br>Osimertinib<br>Quantil der Zeit bis zum Ereignis<br>(Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Augenerkrankungen (UEs)                                                              | 33,5 % vs. 16,6 %<br>RR: 2,02 [1,57; 2,60];<br>RR: 0,50 [0,38; 0,64] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                            | Endpunktkategorie nicht<br>schwerwiegende / nicht schwere<br>Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,80<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Verletzung, Vergiftung und<br>durch Eingriffe bedingte<br>Komplikationen (SUEs)      | 7,1 % vs. 2,6 %<br>RR: 2,78 [1,41; 5,48];<br>RR: 0,36 [0,18; 0,71] <sup>c</sup> ;<br>p = 0,003<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                              | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 %<br>höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Paronychie (schwere UEs)                                                             | 11,4 % vs. 0,5 %<br>RR: 24,20 [5,98; 97,96];<br>RR: 0,04 [0,01; 0,17] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                           | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 %<br>höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Dyspnoe                                                                              | keine geeigneten Daten vorhanden                                                                                                                                                                | höherer / geringerer Schaden nicht<br>belegt                                                                                                   |
| Untersuchungen (schwere<br>UEs)                                                      | 14,7 % vs. 7,2 %<br>RR: 1,62 [1,11; 2,36];<br>RR: 0,62 [0,42; 0,901] <sup>c</sup> ;<br>p = 0,012<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                            | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Nebenwirkungen<br>0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00<br>höherer Schaden, Ausmaß: gering              |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen<br>(schwere UEs)                            | 14,7 % vs. 7,2 %<br>RR: 2,03 [1,35; 3,04];<br>RR: 0,49 [0,33; 0,74] <sup>c</sup> ;<br>p < 0,001<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                             | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Nebenwirkungen<br>KI <sub>0</sub> < 0,75 und Risiko ≥ 5 %<br>höherer Schaden, Ausmaß: erheblich |
| Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts<br>(schwere UEs)                          | 9,3 % vs. 4,2 %<br>RR: 2,22 [1,29; 3,81];<br>RR: 0,45 [0,26; 0,78] <sup>c</sup> ;<br>p = 0,004<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                              | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Nebenwirkungen<br>0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich        |

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrsseitige Tabelle)

| Beobachtungsdauer<br>Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Effektmodifikator<br>Subgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Amivantamab + Lazertinib vs.<br>Osimertinib<br>Quantil der Zeit bis zum Ereignis<br>(Monate) bzw. Ereignisanteil (%)<br>Effektschätzung [95 %-KI];<br>p-Wert<br>Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup> | Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allgemeine Erkrankungen<br>und Beschwerden am<br>Verabreichungsort (schwere<br>UEs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 9,3 % vs. 4,9 %<br>RR: 1,89 [1,13; 3,15];<br>RR: 0,52 [0,32; 0,88] <sup>c</sup> ;<br>p = 0,016<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                              | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Nebenwirkungen<br>0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90<br>höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Gefäßerkrankungen (schwere<br>UEs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 7,8 % vs. 4,4 %<br>RR: 1,77 [1,02; 3,06];<br>RR: 0,56 [0,33; 0,98] <sup>c</sup> ;<br>p = 0,042<br>Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt                                                              | Endpunktkategorie: schwerwiegende /<br>schwere Nebenwirkungen<br>0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00<br>höherer Schaden, Ausmaß: gering       |
| <p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. unvollständige Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome in den Auswertungen zu UEs (siehe Abschnitt I 4.2)</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; NSCLC-SAQ: Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                         |

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib

| Positive Effekte                                                                                                                                                                                                | Negative Effekte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter &lt; 65 Jahre</li> </ul> </li> </ul> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich | –                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| –                                                                                                                                                                                                               | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ venöse thromboembolische Ereignisse (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Paronychie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▫ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▫ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▫ Untersuchungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> <li>▫ Gefäßerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering</li> </ul> </li> <li>▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> </ul> |
| –                                                                                                                                                                                                               | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abbruch wegen UEs Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Konjunktivitis, Obstipation, Erbrechen, Ödem peripher, Schleimhautentzündung, Muskelspasmen, Schmerz in einer Extremität, Myalgie, Parästhesie, Augenerkrankungen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Es liegen keine geeigneten Daten zu den Endpunktkategorien symptomatische Progression, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Dyspnoe vor.           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Amivantamab + Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Dabei liegen nur für das Gesamtüberleben Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle anderen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum (bis zum Behandlungsende [zuzüglich 30 Tage]). Die vorgelegten Auswertungen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die Abwägung zum Zusatznutzen erfolgt nachfolgend getrennt für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre.

### **Patientinnen und Patienten < 65 Jahre**

Für Patientinnen und Patienten im Alter unter 65 Jahren ist der Anhaltspunkt für einen positiven Effekt mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben maßgeblich. Die negativen Effekte insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt im Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Auswertungen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome mit Unsicherheit behaftet sind und die beobachteten Effekte dadurch potenziell unterschätzt werden. Dies ist neben den spezifischen UEs insbesondere für den Endpunkt SUEs relevant, in dem sich durch die Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome ein anderes Ausmaß für einen höheren Schaden ergeben könnte. Aufgrund der Unsicherheiten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sowie den nicht geeigneten Auswertungen zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität kann der Zusatznutzen in der Gesamtschau daher nicht quantifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für Patientinnen und Patienten im Alter von unter 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre**

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber liegen ausschließlich negative Effekte vor, insbesondere in der Endpunktkategorie schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen. Die oben beschriebenen Unsicherheiten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sowie die fehlenden Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die Gesamtabwägung zu den Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre daher nicht maßgeblich. Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Amivantamab + Lazertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>                                                                                                                                                    | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen <sup>b</sup> ; Erstlinienbehandlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19)</li> <li>oder</li> <li>▪ Osimertinib</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten &lt; 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen<sup>c</sup></li> <li>▪ Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</li> </ul> |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF-, Exon20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Da es sich bei EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt, wird ferner davon ausgegangen, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorphistologie angezeigt sind, im vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.</p> <p>c. In die Studie MARIPOSA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rezeptor-Tyrosinkinase; ROS1: C-ros Oncogene 1</p> |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf der Gesamtpopulation der Studie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Janssen Research & Development. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; MARIPOSA, Study Number: 73841937NSC3003; Primary Endpoint Analysis Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
3. Johnson & Johnson. Studie 73841937NSC3003 (MARIPOSA); Zusatzanalysen zum Datenschnitt 31.05.2024 [unveröffentlicht]. 2024.
4. Janssen Cilag International. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy; Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with; EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506576-27-00>.
5. Janssen Research & Development. A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MARIPOSA) [online]. 2025 [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04487080>.
6. Janssen-Cilag International. A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. [Zugriff: 19.02.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000743-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000743-31).
7. Cho BC, Lu S, Felip E et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2024; 391(16): 1486-1498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403614>.
8. Johnson & Johnson. Rybrevant 350 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 12.2024 [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Johnson & Johnson. Lazcluze 80 mg Filmtabletten; Lazcluze 240 mg Filmtabletten [online]. 01.2025 [Zugriff: 23.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. AstraZeneca. TAGRISSO 40 mg Filmtabletten; TAGRISSO 80 mg Filmtabletten [online]. 12.2024 [Zugriff: 23.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 – März 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL [online]. 2024 [Zugriff: 03.03.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI\\_S3\\_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom\\_2024-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2024-03.pdf).
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-09\\_apalutamid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-09_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-36\\_apalutamid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-36_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-126\\_daratumumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie                                                    |
|------------------------------------------------------------------|
| lazertinib OR YH-25448 OR GNS-1480 OR JNJ-73841937 [Other terms] |

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| Suchstrategie                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| lazertinib* OR YH-25448 OR YH25448 OR (YH 25448) OR GNS-1480 OR GNS1480 OR (GNS 1480) OR JNJ-73841937 OR JNJ73841937 OR (JNJ 73841937) |

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

| Suchstrategie                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| lazertinib, YH-25448, YH25448, GNS-1480, GNS1480, JNJ-73841937, JNJ73841937 |

## I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven, Endpunkt Gesamtüberleben

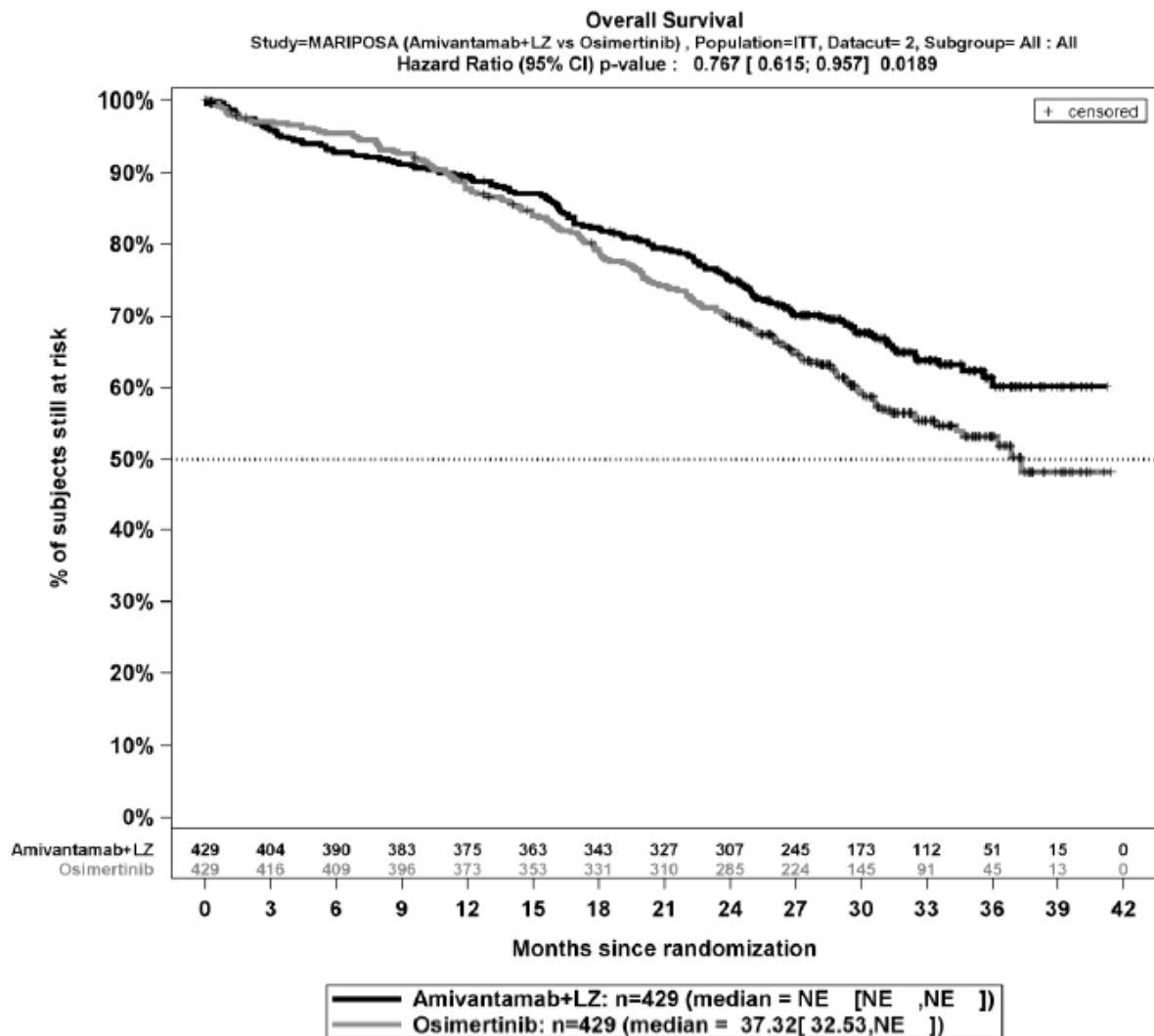


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA, Gesamtpopulation

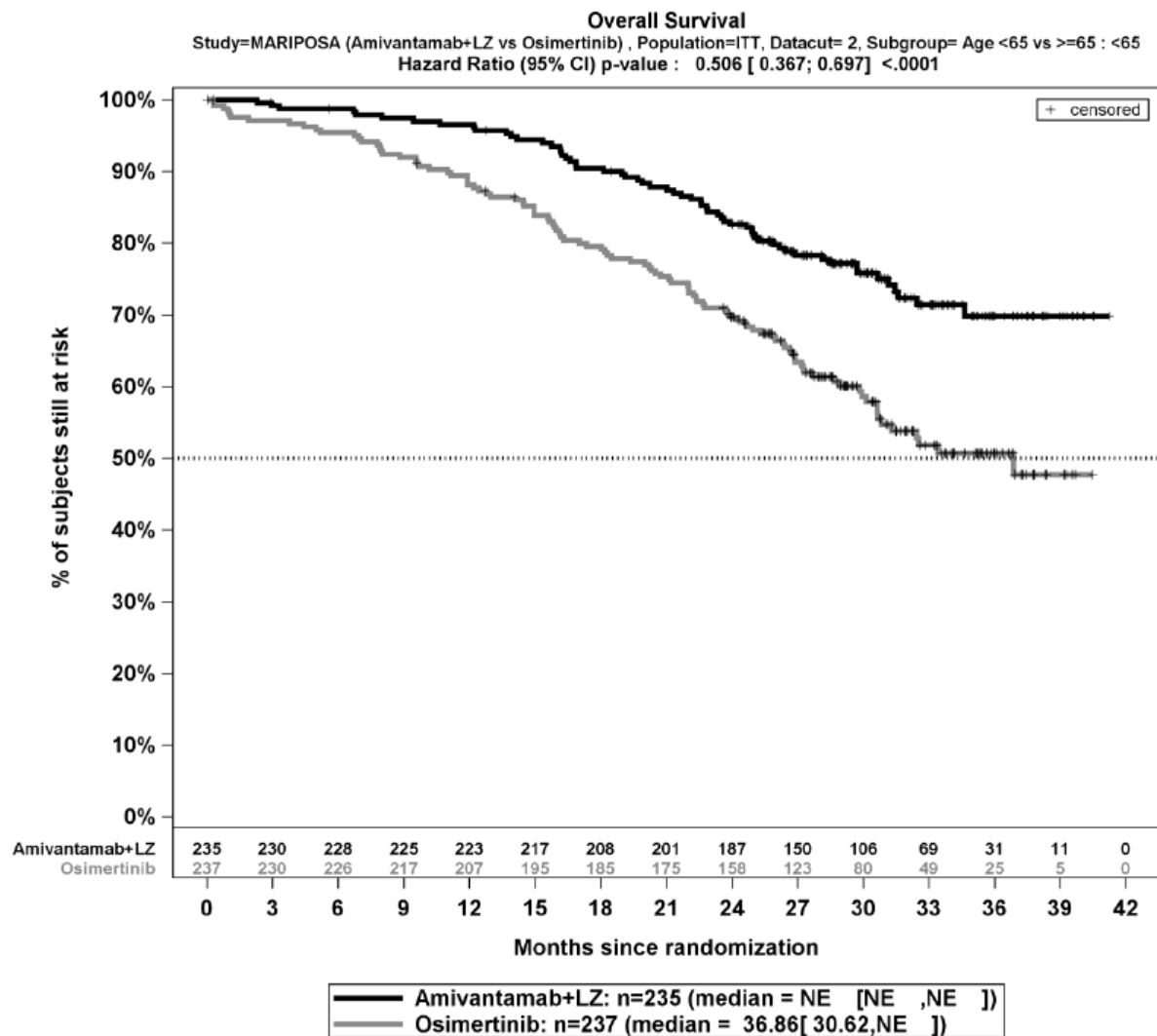


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA, Subgruppe: Alter < 65 Jahre

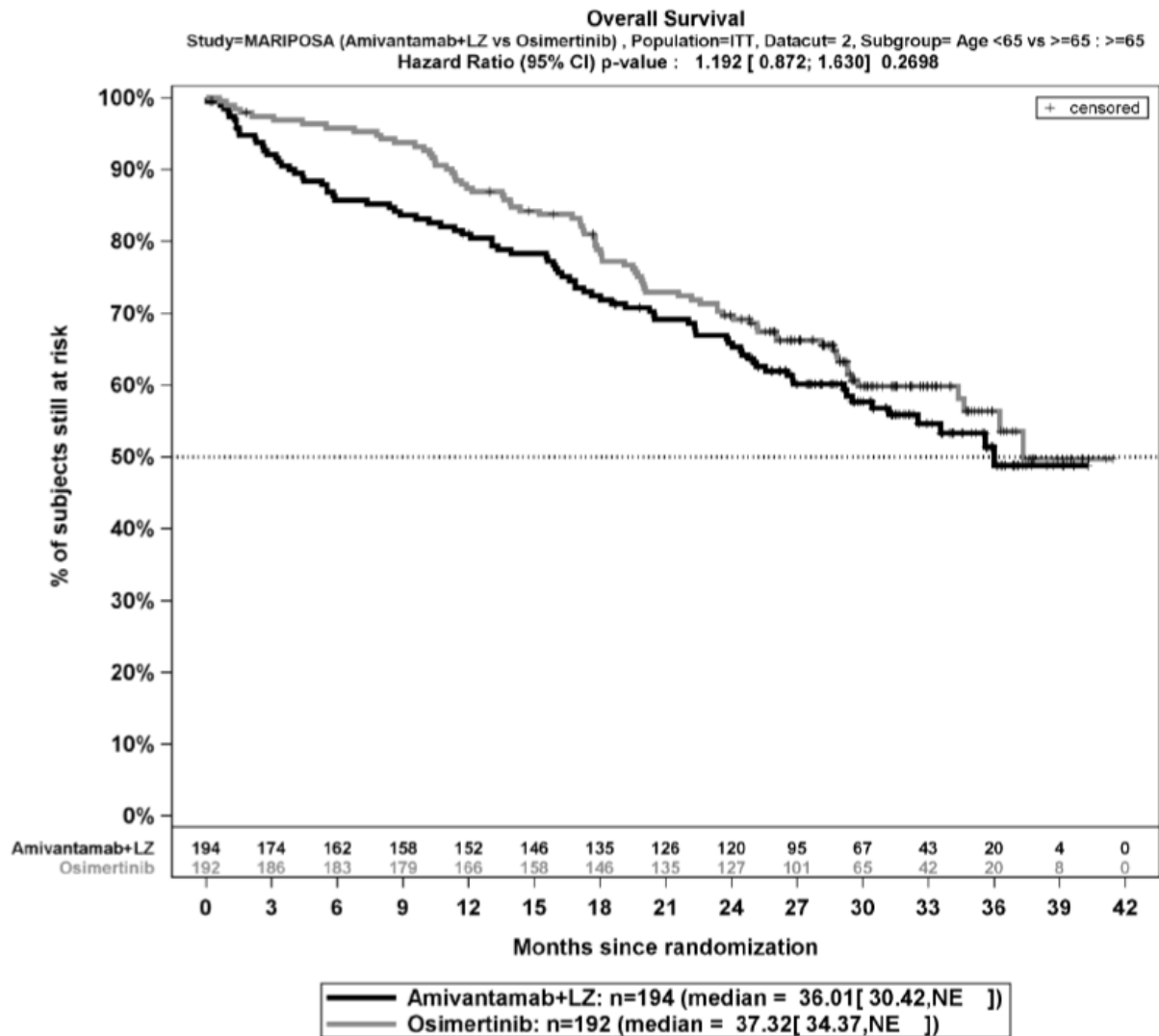


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MARIPOSA, Subgruppe: Alter ≥ 65 Jahre

## I Anhang C    Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOC's / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup> | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                   | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| <b>MARIPOSA</b>                                   |                                                  |                        |
| <b>Gesamtrate UEs</b>                             | 421 (100)                                        | 425 (99,3)             |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes    | 385 (91,4)                                       | 278 (65,0)             |
| Ausschlag                                         | 265 (62,9)                                       | 134 (31,3)             |
| Dermatitis akneiform                              | 127 (30,2)                                       | 55 (12,9)              |
| Pruritus                                          | 103 (24,5)                                       | 74 (17,3)              |
| Trockene Haut                                     | 71 (16,9)                                        | 65 (15,2)              |
| Hautfissuren                                      | 41 (9,7)                                         | 23 (5,4)               |
| Hautulkus                                         | 29 (6,9)                                         | 2 (0,5)                |
| Ausschlag makulo-papulös                          | 27 (6,4)                                         | 9 (2,1)                |
| Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom        | 26 (6,2)                                         | 15 (3,5)               |
| Hautläsion                                        | 21 (5,0)                                         | 5 (1,2)                |
| Akne                                              | 19 (4,5)                                         | 7 (1,6)                |
| Erythem                                           | 18 (4,3)                                         | 4 (0,9)                |
| Nagelerkrankung                                   | 18 (4,3)                                         | 13 (3,0)               |
| Alopezie                                          | 17 (4,0)                                         | 20 (4,7)               |
| Ausschlag mit Juckreiz                            | 12 (2,9)                                         | 4 (0,9)                |
| Dermatitis                                        | 12 (2,9)                                         | 11 (2,6)               |
| Hypertrichose                                     | 12 (2,9)                                         | 0 (0)                  |
| Hirsutismus                                       | 11 (2,6)                                         | 0 (0)                  |
| Onycholyse                                        | 10 (2,4)                                         | 9 (2,1)                |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen           | 366 (86,9)                                       | 291 (68,0)             |
| Paronychie                                        | 291 (69,1)                                       | 127 (29,7)             |
| COVID-19                                          | 117 (27,8)                                       | 110 (25,7)             |
| Konjunktivitis                                    | 49 (11,6)                                        | 9 (2,1)                |
| Pneumonie                                         | 47 (11,2)                                        | 43 (10,0)              |
| Infektion der oberen Atemwege                     | 46 (10,9)                                        | 51 (11,9)              |
| Harnwegsinfektion                                 | 36 (8,6)                                         | 22 (5,1)               |
| Follikulitis                                      | 28 (6,7)                                         | 7 (1,6)                |
| Zellulitis                                        | 23 (5,5)                                         | 6 (1,4)                |
| Nasopharyngitis                                   | 21 (5,0)                                         | 15 (3,5)               |
| Ausschlag pustulös                                | 17 (4,0)                                         | 4 (0,9)                |
| Herpes zoster                                     | 17 (4,0)                                         | 10 (2,3)               |
| Zystitis                                          | 10 (2,4)                                         | 11 (2,6)               |
| Grippe                                            | 10 (2,4)                                         | 6 (1,4)                |
| Sinusitis                                         | 7 (1,7)                                          | 11 (2,6)               |

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrsseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>            | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                              | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 331 (78,6)                                       | 309 (72,2)             |
| Diarrhö                                                      | 131 (31,1)                                       | 195 (45,6)             |
| Obstipation                                                  | 128 (30,4)                                       | 66 (15,4)              |
| Stomatitis                                                   | 125 (29,7)                                       | 92 (21,5)              |
| Übelkeit                                                     | 98 (23,3)                                        | 64 (15,0)              |
| Erbrechen                                                    | 54 (12,8)                                        | 27 (6,3)               |
| Hämorrhoiden                                                 | 42 (10,0)                                        | 10 (2,3)               |
| Dyspepsie                                                    | 33 (7,8)                                         | 22 (5,1)               |
| Schmerzen Oberbauch                                          | 31 (7,4)                                         | 20 (4,7)               |
| Zahnfleischbluten                                            | 20 (4,8)                                         | 2 (0,5)                |
| Mundulzeration                                               | 20 (4,8)                                         | 15 (3,5)               |
| Abdominalschmerz                                             | 19 (4,5)                                         | 20 (4,7)               |
| Analfissur                                                   | 18 (4,3)                                         | 0 (0)                  |
| Gastroösophageale Refluxerkrankung                           | 17 (4,0)                                         | 18 (4,2)               |
| Gastritis                                                    | 14 (3,3)                                         | 11 (2,6)               |
| Mundtrockenheit                                              | 10 (2,4)                                         | 10 (2,3)               |
| Zahnschmerzen                                                | 7 (1,7)                                          | 10 (2,3)               |
| Bauch aufgetrieben                                           | 5 (1,2)                                          | 11 (2,6)               |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 320 (76,0)                                       | 206 (48,1)             |
| Ödem peripher                                                | 157 (37,3)                                       | 28 (6,5)               |
| Asthenie                                                     | 81 (19,2)                                        | 51 (11,9)              |
| Ermüdung                                                     | 75 (17,8)                                        | 45 (10,5)              |
| Fieber                                                       | 55 (13,1)                                        | 46 (10,7)              |
| Schleimhautentzündung                                        | 45 (10,7)                                        | 14 (3,3)               |
| Periphere Schwellung                                         | 29 (6,9)                                         | 5 (1,2)                |
| Unwohlsein                                                   | 22 (5,2)                                         | 16 (3,7)               |
| Brustkorbschmerz                                             | 21 (5,0)                                         | 21 (4,9)               |
| Ödem                                                         | 21 (5,0)                                         | 2 (0,5)                |
| Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs                      | 17 (4,0)                                         | 24 (5,6)               |
| Brustkorbbeschwerden                                         | 12 (2,9)                                         | 5 (1,2)                |
| Gesichtsödem                                                 | 11 (2,6)                                         | 4 (0,9)                |
| Schmerz                                                      | 5 (1,2)                                          | 12 (2,8)               |

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                              | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                          | 313 (74,3)                                       | 195 (45,6)             |
| Hypoalbuminämie                                                                | 216 (51,3)                                       | 27 (6,3)               |
| Appetit vermindert                                                             | 111 (26,4)                                       | 81 (18,9)              |
| Hypokalzämie                                                                   | 97 (23,0)                                        | 38 (8,9)               |
| Hypokaliämie                                                                   | 62 (14,7)                                        | 35 (8,2)               |
| Hyponatriämie                                                                  | 42 (10,0)                                        | 46 (10,7)              |
| Hyperglykämie                                                                  | 29 (6,9)                                         | 21 (4,9)               |
| Hypomagnesiämie                                                                | 23 (5,5)                                         | 9 (2,1)                |
| Hypoproteinämie                                                                | 22 (5,2)                                         | 5 (1,2)                |
| Hyperkaliämie                                                                  | 16 (3,8)                                         | 10 (2,3)               |
| Hyperamylasämie                                                                | 12 (2,9)                                         | 3 (0,7)                |
| Hypertriglyzeridämie                                                           | 8 (1,9)                                          | 14 (3,3)               |
| Hyperurikämie                                                                  | 6 (1,4)                                          | 18 (4,2)               |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte<br>Komplikationen          | 305 (72,4)                                       | 49 (11,4)              |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion                                    | 274 (65,1)                                       | 0 (0)                  |
| Sturz                                                                          | 17 (4,0)                                         | 4 (0,9)                |
| Untersuchungen                                                                 | 271 (64,4)                                       | 209 (48,8)             |
| Alaninaminotransferase erhöht                                                  | 166 (39,4)                                       | 66 (15,4)              |
| Aspartataminotransferase erhöht                                                | 133 (31,6)                                       | 65 (15,2)              |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht                                               | 68 (16,2)                                        | 34 (7,9)               |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht                                          | 53 (12,6)                                        | 26 (6,1)               |
| Lactatdehydrogenase im Blut erhöht                                             | 51 (12,1)                                        | 27 (6,3)               |
| Gewicht erniedrigt                                                             | 40 (9,5)                                         | 50 (11,7)              |
| Kreatinin im Blut erhöht                                                       | 34 (8,1)                                         | 57 (13,3)              |
| Auswurf fraktion verkleinert                                                   | 20 (4,8)                                         | 22 (5,1)               |
| SARS-CoV-2 test positive                                                       | 17 (4,0)                                         | 12 (2,8)               |
| Kreatinphosphokinase im Blut erhöht                                            | 17 (4,0)                                         | 23 (5,4)               |
| Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative<br>Oncology Group verschlechtert | 16 (3,8)                                         | 4 (0,9)                |
| Gewicht erhöht                                                                 | 15 (3,6)                                         | 16 (3,7)               |
| Elektrokardiogramm QT verlängert                                               | 14 (3,3)                                         | 8 (1,9)                |
| Fibrin D Dimer erhöht                                                          | 13 (3,1)                                         | 6 (1,4)                |
| Lipase erhöht                                                                  | 11 (2,6)                                         | 3 (0,7)                |
| Blutharnstoff erhöht                                                           | 9 (2,1)                                          | 11 (2,6)               |

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>          | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                            | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 250 (59,4)                                       | 232 (54,2)             |
| Lungenembolie                                              | 77 (18,3)                                        | 25 (5,8)               |
| Husten                                                     | 74 (17,6)                                        | 98 (22,9)              |
| Dyspnoe                                                    | 65 (15,4)                                        | 74 (17,3)              |
| Epistaxis                                                  | 38 (9,0)                                         | 16 (3,7)               |
| Pleuraerguss                                               | 26 (6,2)                                         | 30 (7,0)               |
| Husten mit Auswurf                                         | 26 (6,2)                                         | 23 (5,4)               |
| Rhinorrhoe                                                 | 17 (4,0)                                         | 14 (3,3)               |
| Hämoptoe                                                   | 15 (3,6)                                         | 14 (3,3)               |
| Schmerzen im Oropharynx                                    | 15 (3,6)                                         | 13 (3,0)               |
| Dysphonie                                                  | 13 (3,1)                                         | 5 (1,2)                |
| Allergische Rhinitis                                       | 5 (1,2)                                          | 10 (2,3)               |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen   | 245 (58,2)                                       | 201 (47,0)             |
| Muskelspasmen                                              | 78 (18,5)                                        | 36 (8,4)               |
| Schmerz in einer Extremität                                | 69 (16,4)                                        | 28 (6,5)               |
| Rückenschmerzen                                            | 62 (14,7)                                        | 54 (12,6)              |
| Myalgie                                                    | 58 (13,8)                                        | 23 (5,4)               |
| Arthralgie                                                 | 47 (11,2)                                        | 67 (15,7)              |
| Muskuläre Schwäche                                         | 18 (4,3)                                         | 7 (1,6)                |
| Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend            | 13 (3,1)                                         | 13 (3,0)               |
| Nackenschmerzen                                            | 11 (2,6)                                         | 19 (4,4)               |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems                   | 10 (2,4)                                         | 10 (2,3)               |
| Knochenschmerzen                                           | 9 (2,1)                                          | 14 (3,3)               |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | 239 (56,8)                                       | 166 (38,8)             |
| Kopfschmerz                                                | 61 (14,5)                                        | 64 (15,0)              |
| Parästhesie                                                | 60 (14,3)                                        | 26 (6,1)               |
| Schwindelgefühl                                            | 58 (13,8)                                        | 35 (8,2)               |
| Periphere Neuropathie                                      | 43 (10,2)                                        | 4 (0,9)                |
| Hypästhesie                                                | 28 (6,7)                                         | 10 (2,3)               |
| Periphere sensorische Neuropathie                          | 25 (5,9)                                         | 11 (2,6)               |
| Geschmacksstörung                                          | 13 (3,1)                                         | 19 (4,4)               |

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrsseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                                       | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                         | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                                            | 172 (40,9)                                       | 197 (46,0)             |
| Anämie                                                                                  | 106 (25,2)                                       | 108 (25,2)             |
| Thrombozytopenie                                                                        | 71 (16,9)                                        | 88 (20,6)              |
| Leukopenie                                                                              | 29 (6,9)                                         | 69 (16,1)              |
| Lymphopenie                                                                             | 25 (5,9)                                         | 35 (8,2)               |
| Neutropenie                                                                             | 23 (5,5)                                         | 62 (14,5)              |
| Leukozytose                                                                             | 10 (2,4)                                         | 9 (2,1)                |
| Gefäßerkrankungen                                                                       | 164 (39,0)                                       | 65 (15,2)              |
| Tiefe Venenthrombose                                                                    | 63 (15,0)                                        | 13 (3,0)               |
| Hypotonie                                                                               | 31 (7,4)                                         | 6 (1,4)                |
| Hypertonie                                                                              | 30 (7,1)                                         | 19 (4,4)               |
| Venenthrombose einer Extremität                                                         | 18 (4,3)                                         | 2 (0,5)                |
| Augenerkrankungen                                                                       | 141 (33,5)                                       | 71 (16,6)              |
| Trockenes Auge                                                                          | 41 (9,7)                                         | 21 (4,9)               |
| Katarakt                                                                                | 18 (4,3)                                         | 14 (3,3)               |
| Blepharitis                                                                             | 17 (4,0)                                         | 6 (1,4)                |
| Sehen verschwommen                                                                      | 15 (3,6)                                         | 8 (1,9)                |
| Keratitis                                                                               | 13 (3,1)                                         | 2 (0,5)                |
| Psychiatrische Erkrankungen                                                             | 79 (18,8)                                        | 87 (20,3)              |
| Schlaflosigkeit                                                                         | 45 (10,7)                                        | 49 (11,4)              |
| Angst                                                                                   | 15 (3,6)                                         | 16 (3,7)               |
| Depression                                                                              | 14 (3,3)                                         | 8 (1,9)                |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                                                    | 72 (17,1)                                        | 53 (12,4)              |
| Hämaturie                                                                               | 21 (5,0)                                         | 9 (2,1)                |
| Dysurie                                                                                 | 15 (3,6)                                         | 5 (1,2)                |
| Herzerkrankungen                                                                        | 63 (15,0)                                        | 56 (13,1)              |
| Perikarderguss                                                                          | 9 (2,1)                                          | 10 (2,3)               |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                                           | 61 (14,5)                                        | 28 (6,5)               |
| Hyperbilirubinämie                                                                      | 31 (7,4)                                         | 15 (3,5)               |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse                                   | 42 (10,0)                                        | 19 (4,4)               |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 38 (9,0)                                         | 28 (6,5)               |
| Krebsschmerzen                                                                          | 4 (1,0)                                          | 13 (3,0)               |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                                                | 36 (8,6)                                         | 27 (6,3)               |
| Tinnitus                                                                                | 13 (3,1)                                         | 7 (1,6)                |
| Vertigo                                                                                 | 11 (2,6)                                         | 8 (1,9)                |

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| <b>SOC<sup>b</sup></b><br><b>PT<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                        |
| a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind<br>b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen<br>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SARS-CoV-2: Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis |                                                  |                        |

Tabelle 22: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| <b>MARIPOSA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  |                        |
| <b>Gesamtrate SUEs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 222 (52,7)                                       | 168 (39,3)             |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 65 (15,4)                                        | 56 (13,1)              |
| Lungenembolie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 27 (6,4)                                         | 11 (2,6)               |
| Pleuraerguss                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 11 (2,6)                                         | 17 (4,0)               |
| Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4 (1,0)                                          | 12 (2,8)               |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 62 (14,7)                                        | 43 (10,0)              |
| Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 25 (5,9)                                         | 23 (5,4)               |
| COVID-19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10 (2,4)                                         | 9 (2,1)                |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 30 (7,1)                                         | 11 (2,6)               |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 24 (5,7)                                         | 12 (2,8)               |
| Gefäßerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 24 (5,7)                                         | 8 (1,9)                |
| Tiefe Venenthrombose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 12 (2,9)                                         | 2 (0,5)                |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 23 (5,5)                                         | 9 (2,1)                |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 18 (4,3)                                         | 12 (2,8)               |
| Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 16 (3,8)                                         | 12 (2,8)               |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 16 (3,8)                                         | 24 (5,6)               |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 15 (3,6)                                         | 0 (0)                  |
| Untersuchungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12 (2,9)                                         | 9 (2,1)                |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7 (1,7)                                          | 10 (2,3)               |
| <p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind<br/> b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> |                                                  |                        |

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehreseitige Tabelle)

| Studie                                                             | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                    | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| <b>MARIPOSA</b>                                                    |                                                  |                        |
| <b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>     | 329 (78,1)                                       | 210 (49,1)             |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                     | 129 (30,6)                                       | 7 (1,6)                |
| Ausschlag                                                          | 69 (16,4)                                        | 3 (0,7)                |
| Dermatitis akneiform                                               | 38 (9,0)                                         | 0 (0)                  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                            | 116 (27,6)                                       | 43 (10,0)              |
| Paronychie                                                         | 48 (11,4)                                        | 2 (0,5)                |
| Pneumonie                                                          | 21 (5,0)                                         | 22 (5,1)               |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums         | 69 (16,4)                                        | 51 (11,9)              |
| Lungenembolie                                                      | 36 (8,6)                                         | 12 (2,8)               |
| Dyspnoe                                                            | 8 (1,9)                                          | 19 (4,4)               |
| Pleuraerguss                                                       | 8 (1,9)                                          | 15 (3,5)               |
| Untersuchungen                                                     | 62 (14,7)                                        | 39 (9,1)               |
| Alaninaminotransferase erhöht                                      | 26 (6,2)                                         | 9 (2,1)                |
| Aspartataminotransferase erhöht                                    | 15 (3,6)                                         | 6 (1,4)                |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht                                   | 15 (3,6)                                         | 7 (1,6)                |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              | 62 (14,7)                                        | 31 (7,2)               |
| Hypoalbuminämie                                                    | 24 (5,7)                                         | 0 (0)                  |
| Hypokaliämie                                                       | 14 (3,3)                                         | 3 (0,7)                |
| Hypokalzämie                                                       | 10 (2,4)                                         | 0 (0)                  |
| Hyponatriämie                                                      | 9 (2,1)                                          | 12 (2,8)               |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 46 (10,9)                                        | 7 (1,6)                |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion                        | 27 (6,4)                                         | 0 (0)                  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            | 39 (9,3)                                         | 18 (4,2)               |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       | 39 (9,3)                                         | 21 (4,9)               |
| Asthenie                                                           | 13 (3,1)                                         | 6 (1,4)                |
| Gefäßerkrankungen                                                  | 33 (7,8)                                         | 19 (4,4)               |
| Hypertonie                                                         | 14 (3,3)                                         | 8 (1,9)                |
| Tiefe Venenthrombose                                               | 12 (2,9)                                         | 2 (0,5)                |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                       | 32 (7,6)                                         | 29 (6,8)               |
| Anämie                                                             | 17 (4,0)                                         | 10 (2,3)               |
| Lymphopenie                                                        | 7 (1,7)                                          | 11 (2,6)               |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | 27 (6,4)                                         | 27 (6,3)               |

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 21 (5,0)                                         | 13 (3,0)               |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 19 (4,5)                                         | 15 (3,5)               |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11 (2,6)                                         | 11 (2,6)               |
| a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind<br>b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen<br>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten<br>im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N:<br>Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte<br>Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis |                                                  |                        |

Tabelle 24: Häufige Abbrüche ( $\geq 1$  Wirkstoffkomponente) wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Amivantamab + Lazertinib vs. Osimertinib

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| <b>MARIPOSA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                        |
| <b>Gesamtrate Abbrüche (mindestens einer Komponente) wegen UEs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 172 (40,9)                                       | 67 (15,7)              |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 40 (9,5)                                         | 10 (2,3)               |
| Paronychie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 19 (4,5)                                         | 0 (0)                  |
| Pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 9 (2,1)                                          | 3 (0,7)                |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 36 (8,6)                                         | 0 (0)                  |
| Ausschlag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 17 (4,0)                                         | 0 (0)                  |
| Dermatitis akneiform                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 7 (1,7)                                          | 0 (0)                  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 33 (7,8)                                         | 21 (4,9)               |
| Pneumonitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8 (1,9)                                          | 7 (1,6)                |
| Lungenembolie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8 (1,9)                                          | 2 (0,5)                |
| Interstitielle Lungenerkrankung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 5 (1,2)                                          | 4 (0,9)                |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 26 (6,2)                                         | 7 (1,6)                |
| Asthenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 7 (1,7)                                          | 1 (0,2)                |
| Ödem peripher                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6 (1,4)                                          | 0 (0)                  |
| Plötzlicher Tod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4 (1,0)                                          | 1 (0,2)                |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 25 (5,9)                                         | 1 (0,2)                |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 22 (5,2)                                         | 0 (0)                  |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 13 (3,1)                                         | 11 (2,6)               |
| Untersuchungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9 (2,1)                                          | 4 (0,9)                |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 9 (2,1)                                          | 3 (0,7)                |
| Hypoalbuminämie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 5 (1,2)                                          | 0 (0)                  |
| Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 8 (1,9)                                          | 5 (1,2)                |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 6 (1,4)                                          | 3 (0,7)                |
| Gefäßerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 6 (1,4)                                          | 0 (0)                  |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 5 (1,2)                                          | 1 (0,2)                |
| a. Ereignisse, die bei $\geq 1$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind<br>b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen<br>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis |                                                  |                        |

Tabelle 25: Häufige Symptome ( $\geq 1\%$  im Amivantamab + Lazertinib-Arm), die einer infusionsbedingten Reaktion<sup>a</sup> zugrunde lagen (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>              | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| <b>MARIPOSA (Datenschnitt vom 11.08.2023<sup>c</sup>)</b>      |                                                  |                        |
| Gesamtrate UEs im Zusammenhang mit einer Infusion <sup>d</sup> | 265 (62,9)                                       | — <sup>e</sup>         |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort   | 155 (36,8)                                       |                        |
| Schuettelfrost                                                 | 67 (15,9)                                        |                        |
| Brustkorbbeschwerden                                           | 59 (14,0)                                        |                        |
| Fieber                                                         | 36 (8,6)                                         |                        |
| Waermegefuehl                                                  | 15 (3,6)                                         |                        |
| Brustkorbschmerz                                               | 13 (3,1)                                         |                        |
| Unwohlsein                                                     | 6 (1,4)                                          |                        |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums     | 134 (31,8)                                       |                        |
| Dyspnoe                                                        | 96 (22,8)                                        |                        |
| Husten                                                         | 30 (7,1)                                         |                        |
| Hypoxie                                                        | 17 (4,0)                                         |                        |
| Bronchospasmus                                                 | 8 (1,9)                                          |                        |
| Nasenverstopfung                                               | 5 (1,2)                                          |                        |
| Rachenreizung                                                  | 5 (1,2)                                          |                        |
| Husten mit Auswurf                                             | 4 (1,0)                                          |                        |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                        | 106 (25,2)                                       |                        |
| Uebelkeit                                                      | 68 (16,2)                                        |                        |
| Erbrechen                                                      | 48 (11,4)                                        |                        |
| Diarrhoe                                                       | 9 (2,1)                                          |                        |
| Abdominale Beschwerden                                         | 6 (1,4)                                          |                        |
| Abdominalschmerz                                               | 6 (1,4)                                          |                        |
| Schmerzen Oberbauch                                            | 5 (1,2)                                          |                        |
| Gefaesserkrankungen                                            | 106 (25,2)                                       |                        |
| Hypertonie                                                     | 35 (8,3)                                         |                        |
| Hypotonie                                                      | 34 (8,1)                                         |                        |
| Flush                                                          | 33 (7,8)                                         |                        |
| Hitzewallung                                                   | 18 (4,3)                                         |                        |
| Hyperaemie                                                     | 6 (1,4)                                          |                        |

Tabelle 25: Häufige Symptome ( $\geq 1\%$  im Amivantamab + Lazertinib-Arm), die einer infusionsbedingten Reaktion<sup>a</sup> zugrunde lagen (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br><br>SOC <sup>b</sup><br>PT <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Patientinnen und Patienten mit Ereignis<br>n (%) |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Amivantamab + Lazertinib<br>N = 421              | Osimertinib<br>N = 428 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 61 (14,5)                                        |                        |
| Ausschlag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 22 (5,2)                                         |                        |
| Erythem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 17 (4,0)                                         |                        |
| Pruritus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 15 (3,6)                                         |                        |
| Hyperhidrosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 12 (2,9)                                         |                        |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 45 (10,7)                                        |                        |
| Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 18 (4,3)                                         |                        |
| Schwindelgefuehl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 16 (3,8)                                         |                        |
| Tremor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 8 (1,9)                                          |                        |
| Paraesthesie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4 (1,0)                                          |                        |
| Untersuchungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 38 (9,0)                                         |                        |
| Sauerstoffsättigung erniedrigt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 20 (4,8)                                         |                        |
| Herzfrequenz erhöht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 9 (2,1)                                          |                        |
| Blutdruck erhöht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7 (1,7)                                          |                        |
| Herzerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 25 (5,9)                                         |                        |
| Tachykardie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11 (2,6)                                         |                        |
| Palpitationen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8 (1,9)                                          |                        |
| Augenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 18 (4,3)                                         |                        |
| Okulaere Hyperaemie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12 (2,9)                                         |                        |
| Bindehauthyperaemie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4 (1,0)                                          |                        |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 9 (2,1)                                          |                        |
| Rueckenschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4 (1,0)                                          |                        |
| <p>a. Der Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ist in der Studie MARIPOSA als UE von spezifischem Interesse definiert und wurde laut den Studienunterlagen als über das PT „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ erhoben. Zusätzlich wurden die einer Infusionsreaktion zugrunde liegenden individuellen Symptome separat erhoben. Diese Ereignisse gingen nicht in die allgemeine UE-Auswertung der TEAEs ein. Sie finden sich folglich auch nicht in den Tabellen mit den häufigen UEs.</p> <p>b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>c. Zu dem für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt vom 13.05.2024 liegen keine Angaben vor.</p> <p>d. Schweregrad der einzelnen Ereignisse ist unklar</p> <p>e. Im Kontrollarm war die systematische Erfassung infusionsbedingter Reaktionen gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen, da hier keine Amivantamab-Gabe erfolgt ist.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |                                                  |                        |

## **I Anhang D    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk Management-Plans und dessen Umsetzung. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Rybrevant® zu berücksichtigen.*

- *Rybrevant® ist indiziert: in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.*
- *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 Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.*
- *als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie.*

### **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Die folgenden Angaben zu einer qualitätsgesicherten Anwendung von Rybrevant® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen.*

*Die Behandlung mit Rybrevant soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln eingeleitet und überwacht werden. Rybrevant soll von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Ausrüstung und Unterstützung hat, um im Falle des Auftretens von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (infusion related reactions, IRRs) handeln zu können.*

*Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Wird in einer Plasmaprobe keine Mutation nachgewiesen, soll Tumorgewebe getestet werden, sofern es in ausreichender Menge und Qualität zur Verfügung steht, da ein Plasmatest möglicherweise falsch negative Ergebnisse liefert. Die Testung kann jederzeit nach der Erstdiagnose bis zum Beginn der Therapie durchgeführt werden; die Testung muss nicht wiederholt werden, sobald der EGFR-Mutationsstatus einmal bestimmt wurde.*

### **Dosierung**

*Um das Risiko des Auftretens von IRRs unter Rybrevant zu reduzieren, soll Prämedikation verabreicht werden.*

### **Alle 3 Wochen**

*Die empfohlenen Dosierungen von Rybrevant bei Anwendung in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sind in Tabelle 1-13 angegeben.*

**Tabelle 1-13: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 3-wöchigen Dosierungsschema**

| Körpergewicht bei Behandlungsbeginn* | Rybrevant-Dosis | Schema                                                                                                                                                                                      | Anzahl der Durchstechflaschen |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Unter 80 kg                          | 1.400 mg        | Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2</li> <li>• Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1</li> </ul> | 4                             |
|                                      | 1.750 mg        | Alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 7                                                                                                                                                         | 5                             |
| 80 kg oder mehr                      | 1.750 mg        | Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2</li> <li>• Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1</li> </ul> | 5                             |
|                                      | 2.100 mg        | Alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 7                                                                                                                                                         | 6                             |

a: Dosisanpassungen bei nachfolgenden Änderungen des Körpergewichts sind nicht erforderlich.

*Bei Anwendung in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed soll Rybrevant nach Carboplatin und Pemetrexed in folgender Reihenfolge angewendet werden: Pemetrexed, Carboplatin und dann Rybrevant.*

## Alle 2 Wochen

Die empfohlenen Dosierungen von Rybrevant als Monotherapie oder in Kombination mit Lazertinib sind in Tabelle 1-14 aufgeführt.

Tabelle 1-14: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 2-wöchigen Dosierungsschema

| Körpergewicht bei Behandlungsbeginn* | Rybrevant-Dosis | Schema                                                                                                                                                                                                                          | Anzahl der 350 mg/7 ml-Rybrevant-Durchstechflaschen |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Unter 80 kg                          | 1.050 mg        | Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2</li> <li>• Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1</li> </ul> Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5 | 3                                                   |
| 80 kg oder mehr                      | 1.400 mg        | Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2</li> <li>• Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1</li> </ul> Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5 | 4                                                   |

a: Dosisanpassungen bei nachfolgenden Änderungen des Körpergewichts sind nicht erforderlich.

Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib wird empfohlen, Rybrevant zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Lazertinib anzuwenden, wenn es am selben Tag angewendet wird.

## Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, die Behandlung der Patienten mit Rybrevant bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität fortzuführen.

## Ausgelassene Dosis

Wurde eine geplante Dosis versäumt, soll die Dosis so bald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

## Dosisänderungen

Bei Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 ist die Anwendung so lange zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad  $\leq 1$  oder Ausgangszustand abklingt. Bei einer Unterbrechung von 7 Tagen oder weniger ist die Anwendung mit der bisherigen Dosis fortzusetzen. Dauert eine Unterbrechung länger als 7 Tage, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosis gemäß

*Tabelle 1-15 wieder zu beginnen. Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib siehe Lazertinib Fachinformation für Informationen zu Dosisänderungen.*

**Tabelle 1-15: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen**

| Dosis, bei der die Nebenwirkung aufgetreten ist | Dosis nach 1. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen | Dosis nach 2. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen | Nach 3. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1.050 mg                                        | 700 mg                                           | 350 mg                                           | Rybrevant absetzen                         |
| 1.400 mg                                        | 1.050 mg                                         | 700 mg                                           |                                            |
| 1.750 mg                                        | 1.400 mg                                         | 1.050 mg                                         |                                            |
| 2.100 mg                                        | 1.750 mg                                         | 1.400 mg                                         |                                            |

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die renale Ausscheidung sowie die enzymatische Metabolisierung in der Leber sind als wesentliche Eliminationswege von intaktem Amivantamab unwahrscheinlich, da es sich um einen monoklonalen IgG1-Antikörper (Immunglobulin G1) handelt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Amivantamab beeinträchtigen. Aufgrund der hohen Affinität zu einem einzigartigen Epitop auf EGFR und MET ist nicht davon auszugehen, dass Amivantamab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme beeinflusst.*

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*

### **Weitere Hinweise**

*Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben. Darüber hinaus sind folgende Punkte bei der Anwendung von Rybrevant® zu beachten:*

*Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Amivantamab und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.*

*Es liegen keine Humandaten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Amivantamab während der Schwangerschaft vor. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt, um arzneimittelassoziierte Risiken zu bestimmen. Amivantamab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt.*

*Es ist nicht bekannt, ob Amivantamab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Amivantamab-Therapie unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden muss.*

*Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Amivantamab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht untersucht.*

*Rybrevant® kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (z. B. Schwindelgefühl, Ermüdung/Fatigue, Sehverschlechterung). Wenn bei Patienten behandlungsbedingte Symptome einschließlich Nebenwirkungen in Bezug auf die Sehkraft auftreten, die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, wird von Fahren und Bedienen von Maschinen bis zum Abklingen der Nebenwirkung abgeraten.*

*In einer klinischen Studie, bei der Patienten Dosen bis zu 2.100 mg intravenös erhielten, wurde keine maximal verträgliche Dosis ermittelt. Es ist kein spezifisches Antidot für eine Amivantamab-Überdosierung bekannt. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung mit Rybrevant® abgebrochen werden.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## **Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie)**

### **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

Projekt: A25-08  
A25-11

Version: 1.0

Stand: 29.04.2025

## II Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                               | Seite        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>II Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                                           | <b>II.3</b>  |
| <b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                                         | <b>II.4</b>  |
| <b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                                                                         | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>    | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>                                                      | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>                                                                                                     | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>                                                           | <b>II.7</b>  |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....                                                                                              | II.7         |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....                                                                                                 | II.12        |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....                                                | II.15        |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....                                                                   | II.15        |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....                                                                        | II.16        |
| <b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.17</b>                                                 |              |
| <b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>                                                                                                          | <b>II.17</b> |
| <b>II 2.2 Verbrauch.....</b>                                                                                                                  | <b>II.17</b> |
| <b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>                                           | <b>II.17</b> |
| <b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>                                                                            | <b>II.18</b> |
| <b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>                                                                                                       | <b>II.18</b> |
| <b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>                                                                         | <b>II.19</b> |
| <b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>                                                                                                        | <b>II.20</b> |
| <b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b> | <b>II.21</b> |
| <b>II 4 Literatur .....</b>                                                                                                                   | <b>II.22</b> |

## II Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                            | <b>Seite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....                                                                           | II.16        |
| Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige<br>Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | II.19        |

## II Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                       | <b>Seite</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ..... | II.8         |

## II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALK       | anaplastische Lymphomkinase                                                                                                                                                                                                                             |
| AOK       | Allgemeine Ortskrankenkasse                                                                                                                                                                                                                             |
| BRAF      | Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B                                                                                                                                                                                                            |
| CTD       | Common Technical Document                                                                                                                                                                                                                               |
| EGFR      | epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor                                                                                                                                                                                                                     |
| G-BA      | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                                                                                                                                                                             |
| GKV       | gesetzliche Krankenversicherung                                                                                                                                                                                                                         |
| ICD-10-GM | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation) |
| IQWiG     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                                                                                                                                                        |
| KRAS      | Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog                                                                                                                                                                                                              |
| METex14   | Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens                                                                                                                                                                                             |
| NSCLC     | Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)                                                                                                                                                                                         |
| pU        | pharmazeutischer Unternehmer                                                                                                                                                                                                                            |
| RET       | Rearranged during Transfection                                                                                                                                                                                                                          |
| RKI       | Robert Koch-Institut                                                                                                                                                                                                                                    |
| ROS1      | C-ros Oncogene 1                                                                                                                                                                                                                                        |
| TRM       | Tumorregister München                                                                                                                                                                                                                                   |
| UICC      | Union for International Cancer Control                                                                                                                                                                                                                  |
| ZfKD      | Zentrum für Krebsregisterdaten                                                                                                                                                                                                                          |

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen von Amivantamab und Lazertinib [1,2]. Demnach ist Amivantamab in Kombination mit Lazertinib indiziert zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

In der Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen anaplastische-Lymphomkinase [ALK], Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], Exon 20, Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog [KRAS] G12C, Exon 14 des Mesenchymal epithelial Transitionsfaktor-Gens [METex14], Rearranged During Transfection [RET] oder C-ros Oncogene 1 [ROS1] gerichtet) in Betracht kommt. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass es sich beim EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome handelt.

Der pU definiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenen NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher und verweist auf die Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [3].

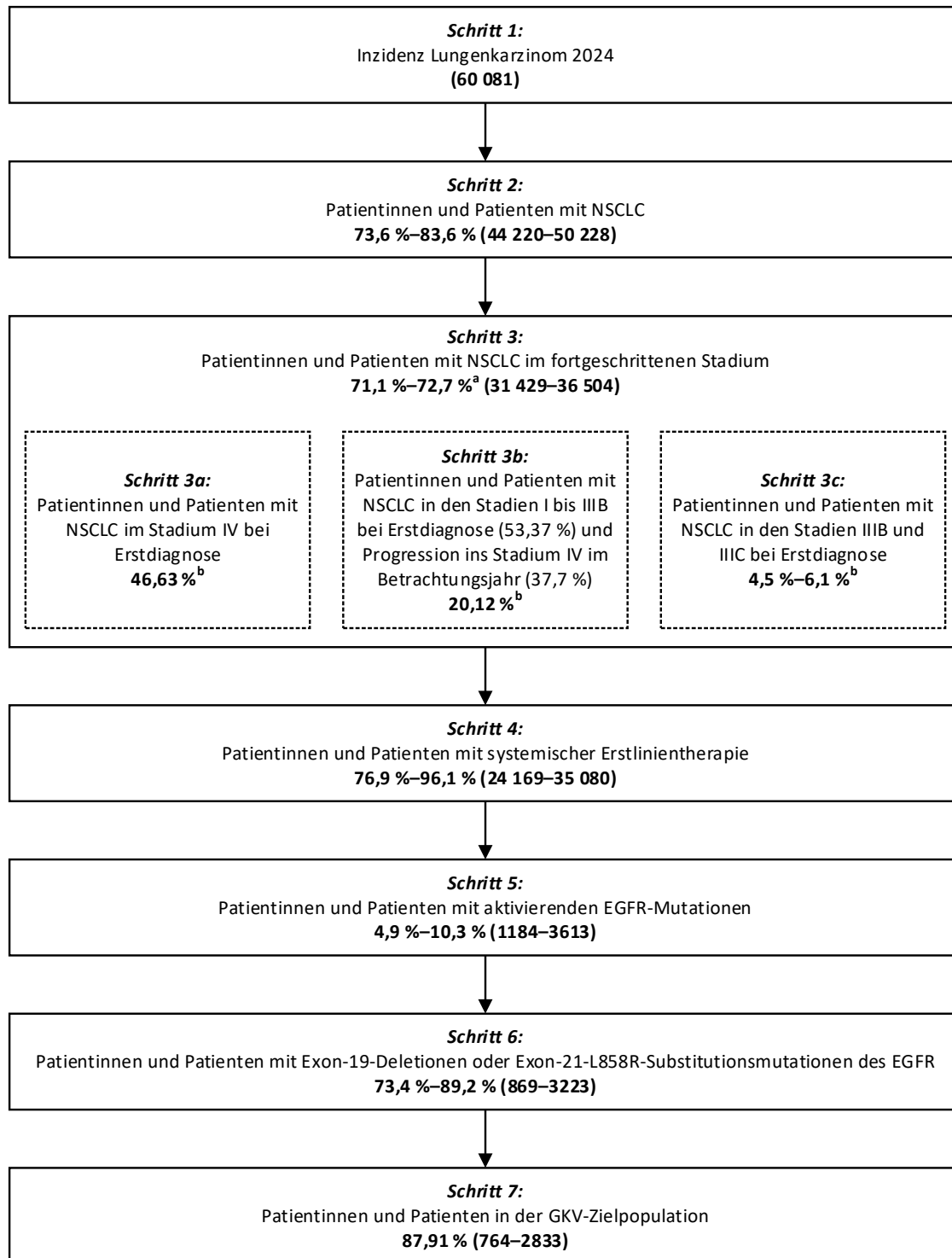
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass es trotz verfügbarer Therapieansätze für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR meist zu Resistenzen und zur Progression der Erkrankung kommt. Es bestehe somit ein therapeutischer Bedarf an einer Erstlinienbehandlung für Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR, die zur Verzögerung resistenzbedingter Progressionen sowie zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt.

## **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Der pU orientiert sich in weiten Teilen an früheren Beschlüssen in ähnlichen Anwendungsgebieten (siehe dazu im Folgenden bei den entsprechenden Schritten) und den dort angesetzten Anteilswerten.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Anteilsspanne von Schritt 3 resultiert aus der Summe der Anteilswerte für die Teilschritte 3a bis 3c;  
Abweichungen rundungsbedingt

b. Angabe basierend auf den Tragenden Gründen zum Beschluss von Trastuzumab deruxtecán (2024) [4]

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024**

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2024. Hierzu zieht er die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) berichteten gesamten Fallzahlen der Frauen und Männer für die Diagnosecodes C33 (Bösartige Neubildung der Trachea) bis C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), heran [5]. Basierend auf den Fallzahlen für die Jahre 2017 bis 2021 (Datenstand: 05.09.2024) berechnet der pU eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate in Höhe von 0,36 %. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate prognostiziert er eine Anzahl von 60 081 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2024 neu am Lungenkarzinom erkranken.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU unter Verweis auf frühere Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten [4,6,7] eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Diese beruht sowohl in der Unter- als auch in der Obergrenze auf dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [8]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 44 220 bis 50 228 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium**

Der pU setzt für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium eine Spanne von 71,1 % bis 72,7 % an. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 ermittelt der pU eine Spanne von 31 429 bis 36 504 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (UICC-Stadium IIIB bis IV). Für die Herleitung der Spanne verweist er auf die Tragenden Gründe zum Beschluss von Trastuzumab deruxtecan aus dem Jahr 2024 in einem ähnlichen Anwendungsgebiet [4]. Den Tragenden Gründen [4] können die im Folgenden beschriebenen Teilschritte (Schritt 3a bis 3c) entnommen werden, aus denen sich die Anteilswerte der Spanne ergeben.

#### ***Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV bei Erstdiagnose***

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium IV bei Erstdiagnose wird ein Anteilswert in Höhe von 46,63 % angesetzt [4]. Nähere Details zum Anteilswert sind der Dossierbewertung zu Durvalumab und Tremelimumab aus dem Jahr 2023 zu entnehmen (siehe dort Schritt 3: 46,6 %, Rundung auf 1 Nachkommastelle) [9].

#### ***Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien I bis IIIB bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr***

Für die übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die bei Erstdiagnose ein NSCLC in den Stadien I bis IIIB aufweisen (100 % abzüglich der 46,63 % in Stadium IV aus Schritt 3a) wird –

mit Verweis auf Daten des Tumorregisters München (TRM) – angenommen, dass davon 37,7 % eine Progression ins Stadium IV erleiden [4].

### ***Schritt 3c: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB und IIIC bei Erstdiagnose***

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium IIIB und IIIC bei Erstdiagnose wird ein Anteilswert in Höhe von 4,5 % bis 6,1 % angesetzt [4]. Nähere Details zu dieser Spanne sind der Dossierbewertung zu Cemiplimab aus dem Jahr 2023 zu entnehmen (siehe dort Schritt 3:  $12,3 \% \times 36,6 \% = \text{ca. } 4,5 \%$  bzw.  $16,8 \% \times 36,6 \% = \text{ca. } 6,1 \%$ ) [10].

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie setzt der pU auf Basis der Tragenden Gründe zu den Verfahren zu Selpercatinib (2021) und erneut Trastuzumab deruxtecan (2024) [4,11] eine Spanne von 76,9 % bis 96,1 % an. Der pU beschreibt die beiden folgenden zugrunde liegenden Quellen [12,13]:

Für die untere Grenze verweist der pU auf die deutsche Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie [12]. Von 212 im Stadium IV neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC erhielten 163 (76,9 %) eine systemische Erstlinientherapie.

Für die obere Grenze verweist der pU auf eine GKV-Routinedatenanalyse von Hardtstock et al. [13]. Dabei handelt es sich um eine Auswertung von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus Sachsen und Thüringen, die Angaben zu ca. 3,2 Millionen Versicherten für den Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 enthält. Gemäß einer Auswertung zu 1009 identifizierten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die im Anschluss an ihre 1. dokumentierte Diagnose im fortgeschrittenen Stadium über 36 Monate in den Daten beobachtet werden konnten, erhielten dem pU zufolge 96,1 % eine systemische Therapie. Im Beobachtungszeitraum verstorbene Patientinnen und Patienten wurden dabei ebenfalls mit ausgewertet [13].

Der pU überträgt die Spanne (76,9 % bis 96,1 %) auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 24 169 bis 35 080 Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation setzt der pU u. a. auf Basis der Tragenden Gründe zu Osimertinib [14] aus dem Jahr 2019 in einem ähnlichen Anwendungsgebiet eine Spanne von 4,9 % bis 10,3 % an. Dem pU zufolge beruht die Spanne auf den folgenden 2 Quellen:

Für die untere Grenze entnimmt er auf Basis der monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. [15] mit insgesamt 552 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC, die zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 eingeschlossen wurden und für die Analyseergebnisse des EGRF-Mutationsstatus verfügbar sind, einen Anteilswert in Höhe von 4,9 %.

Die obere Grenze des Anteils mit EGFR-Mutation (10,3 %) basiert auf der deutschen multizentrischen REASON-Studie (Schuette et al. [16]), in der Daten zu 4200 zwischen November 2009 und März 2011 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ausgewertet wurden.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet der pU eine Anzahl von 1184 bis 3613 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

#### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen zieht der pU für die Untergrenze eine Auswertung des prospektiven CRISP-Registers [17] heran und setzt für die Obergrenze einen Anteilswert aus den Tragenden Gründen zu Dacomitinib [18] aus dem Jahr 2019 in einem ähnlichen Anwendungsgebiet an, der auf einer Publikation von Faehling et al. [19] basiert.

Für die Untergrenze umfasst die Auswertung des prospektiven CRISP-Registers [17] laut pU Angaben zu 805 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC sowie einer EGFR-Mutation. Von diesen wiederum weisen 73,4 % (591 Patientinnen und Patienten) Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR auf.

Die Obergrenze basiert auf der Publikation von Faehling et al. [19] zu 44 zwischen 2006 und 2015 diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die gemäß Testung eine aktivierende EGFR-Mutation aufweisen. Laut pU weisen davon wiederum 89,2 % Exon-19-Deletionen (n = 27) oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (n = 12) auf.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet der pU eine Anzahl von 869 bis 3223 Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

#### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,91 % [20,21] ermittelt der pU eine Anzahl von 764 bis 2833 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

#### **Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024**

Der pU legt zur Inzidenzbestimmung für das Jahr 2024 eine Extrapolation auf Basis von Fallzahlen des ZfKD aus den Jahren 2017 bis 2021 zum Datenstand vom 05.09.2024 zugrunde [5]. Diesem Datenstand lassen sich – wie vom pU adressiert – auch Fallzahlen für das Jahr 2022 entnehmen, die er nicht im Rahmen seiner Prognose heranzieht. Er weist in diesem Zusammenhang auf Angaben des ZfKD hin, denen zufolge die Fallzahlen für das Jahr 2022 als vorläufig anzusehen sind und für dieses Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [22]. Das Vorgehen des pU, die vorläufigen Angaben für das Jahr 2022 in seiner Berechnung nicht einzubeziehen, ist grundsätzlich nachvollziehbar.

#### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium**

Mit Blick auf das Vorgehen des pU – basierend auf den Anteilswerten aus den Tragenden Gründen zu Trastuzumab deruxtecan (2024) [4] – ist das Folgende zu beachten:

Der pU berücksichtigt sowohl Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr neu in den Stadien IIIB bis IV diagnostiziert werden (Schritt 3a und Schritt 3c), als auch Patientinnen und Patienten, die bereits in den Stadien I bis IIIB diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium IV progredieren (Schritt 3b). Es ist darauf hinzuweisen, dass durch dieses Vorgehen einerseits keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die von einem früheren Stadium (I bis IIIA) in die Stadien IIIB oder IIIC progredieren. Andererseits werden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits in den Vorjahren im Stadium IIIB oder IIIC diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progredieren und bereits eine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben können. Zudem werden Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr erstmalig im Stadium IIIB diagnostiziert werden und im selben Jahr eine Progression ins Stadium IV erleiden, potenziell doppelt erfasst.

Wie bereits in früheren Verfahren angemerkt [9,10], sind für die Anteilswerte zur Stadienverteilung weitere Unsicherheiten (z. B. hoher Anteil mit unbekanntem Stadium) zu beachten. Zudem basieren die Angaben zu den Anteilswerten für die Schritte 3a bis 3c zum Teil auf früheren UICC-Auflagen.

Des Weiteren wird in der Publikation des TRM [23], auf die der Anteil von 37,7 % mit Progression ins Stadium IV aus Schritt 3b zurückgeht, darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Progressionsereignisse (Schritt 3b) aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann.

#### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten**

Es ist anzumerken, dass als Obergrenze im Sinne eines Maximalansatzes grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 eine Erstlinientherapie infrage kommt.

Zudem ist zu beachten, dass der Anteilswert der unteren Grenze (76,9 %) aus der EPICLIN-Lung-Studie ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde [12]. Darüber hinaus stammen die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010, sodass sie aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### **Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen**

In aktuelleren Verfahren aus den Jahren 2021 bis 2024 [10,24,25] wurden höhere Anteilswerte von 14,1 % bzw. 14,2 % für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen angesetzt. Diese basieren auf einer systematischen Recherche und Metaanalyse von Zhang et al. [26] bzw. einer Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [27]. Angesichts dieser Datenlage könnte der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation höher liegen als vom pU angesetzt.

Zudem bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die verwendeten Quellen von Schritt 5: Beispielsweise beruht die Publikation von Boch et al. auf Daten aus lediglich 1 Zentrum und es befindet sich nur etwa die Hälfte (ca. 53,1 %) der Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium [15].

#### **Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR**

Zu dem Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR ist basierend auf der vom pU mitgelieferten Auswertung des CRISP-Registers [17] (Untergrenze) folgendes zu beachten: Der Anteilswert beruht auf dem Anteil von Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR an allen Patientinnen und Patienten mit spezifischem Testergebnis (n = 805). Patientinnen und Patienten mit unbekannter (n = 92) oder nicht spezifizierter (n = 27) EGFR-Sequenz/Alteration sind aus der Anteilsberechnung ausgeschlossen. Es besteht Unsicherheit, ob bzw. inwiefern sich diese Patientinnen und Patienten auf die hier zu betrachtende Patientengruppe mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation verteilen.

Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass zwischen den beiden herangezogenen Quellen Unterschiede hinsichtlich der EGFR-positiven Analysepopulation bestehen. Während bei Faehling et al. (Obergrenze) im gesamten 10-Jahreszeitraum nur im letzten Jahr auch Exon 20 sequenziert wurde [19], werden in der Auswertung des CRISP-Registers – neben Exon 18, 19, 21 – auch Sequenzierungsergebnisse für Exon 20 berichtet [17]. Die Hinzunahme solcher Patientinnen und Patienten in den Nenner der Anteilsberechnung kann sich auf die Höhe des resultierenden Anteilswertes auswirken. Zusätzlich ist dieser Aspekt aber auch im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt 5 zu beachten. Während sich in einer der dort herangezogenen Auswertungen Exon-20-Insertionsmutationen finden [16], sind sie in der anderen Analyse nicht enthalten [15].

Bei Berechnung der Obergrenze auf Basis von 44 Patientinnen und Patienten, von denjenigen 39 eine Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation aufweisen, ergibt sich rechnerisch ein geringfügig niedrigerer Anteilswert als vom pU angesetzt (88,6 % statt 89,2 %) [19].

Die Obergrenze der angesetzten Anteilsspanne liegt in der Größenordnung früherer Beschlüsse zum NSCLC (siehe z. B. Verfahren zu Osimertinib [28]). Allerdings ist mit Bezug auf die geringere Untergrenze anzumerken, dass diese auf einer deutlich breiteren Analysepopulation beruht (Untergrenze n = 805 vs. Obergrenze n = 44). Zudem ist der Publikation von Schuette et al. zur REASON-Studie [16] (siehe Schritt 5) ein Anteilswert an Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR von 76 % zu entnehmen, der sich im Bereich der Untergrenze bewegt.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Es liegt ein kürzlich gefasster Beschluss mit Bezug auf die Erstlinienbehandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie vor [28,29]. Darin wurde als geschätzte GKV-Zielpopulation eine Anzahl von ca. 840 bis 2720 Erwachsenen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, angegeben. Diese Spanne liegt in der gleichen Größenordnung wie die Angabe im vorliegenden Dossier (764 bis 2833). Auf die folgenden Unterschiede ist jedoch hinzuweisen:

- Zunächst liegt die Inzidenz in der vorliegenden Berechnung höher als im früheren Beschluss (60 081 vs. 56 690).
- In der Berechnung zu Osimertinib wurden Anteile zum Ausschluss von Plattenepithelkarzinomen sowie für die Eignung einer platinhaltigen Therapie veranschlagt [28]. Der Ausschluss des plattenepithelialen NSCLC wurde zum einen mit dem Einsatzgebiet vom Kombinationspartner Pemetrexed (außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie) und zum anderen damit begründet, dass in der

Zulassungsstudie der damaligen zu bewertenden Therapie (FLAURA-2) ein Ausschluss von plattenepithelialen NSCLC stattfand [30]. Der für die Platin-Eignung angesetzte Anteil ergab sich aus der Kombination von Osimertinib mit einer platinhaltigen Chemotherapie (siehe oben). Auf das vorliegende Verfahren lässt sich diese Begründung nicht übertragen, da Amivantamab und Lazertinib weder mit Platin bzw. Pemetrexed kombiniert werden noch in der vorliegenden Zulassungsstudie (MARIPOSA) ein expliziter Ausschluss von Plattenepithelkarzinomen stattgefunden hat.

- Zudem liegen die Anteile der EGFR-Mutation sowie der spezifischen Exon-19-Deletion und Exon-21-L858R-Substitutionsmutation im früheren Beschluss höher als in der vorliegenden Berechnung.

Die beschriebenen Unterschiede gleichen sich insgesamt annähernd aus, sodass aus beiden Berechnungen sehr ähnliche Spannen resultieren.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach Alter in die folgenden Gruppen unterteilt:

- Patientinnen und Patienten < 65 Jahre
- Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre

Den Subgruppenergebnissen der Studie MARIPOSA zufolge beträgt der Anteil der < 65-Jährigen ca. 55 % und der Anteil der ≥ 65-Jährigen ca. 45 % (über die Studienarme Amivantamab + Lazertinib und Osimertinib hinweg).

Im Gegensatz dazu stehen Anteilswerte auf Grundlage der Inzidenz der Lungenkarzinome in Deutschland zur Verfügung. Gemäß der vom pU vorgelegten Fallzahl der Neuerkrankungen mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34.-) im Jahr 2021 nach Altersgruppen [5] beträgt der Anteil der < 65-Jährigen ca. 30 % und der Anteil der ≥ 65-Jährigen ca. 70 %.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht für die Jahre 2025 bis 2029 von einem Anstieg der Inzidenz aus. Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Vorgehens (siehe dort Schritt 1, sowie die entsprechende Bewertung in Abschnitt II 1.3.2) prognostiziert er für das Jahr 2029 eine Anzahl von 61 184 neu am Lungenkarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten. Für die GKV-Zielpopulation berechnet der pU, ebenfalls ausgehend von einer jährlichen Wachstumsrate von 0,36 % (vgl. Schritt 1), eine Spanne von 778 bis 2885 Patientinnen und Patienten im Jahr 2029. Der pU

führt aus, dass die Berechnungen mit Unsicherheiten (z. B. durch Veränderungen in der Diagnostik) behaftet sind.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie                                                                                                                                          | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                                                | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amivantamab<br>+ Lazertinib                                                                                                                                                      | Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung | 764–2833                                           | Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insbesondere aufgrund des zu gering angesetzten EGFR-Anteils (siehe die Bewertung zu Schritt 5) tendenziell unterschätzt. |
| a. Angabe des pU<br>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer |                                                                                                                                                                |                                                    |                                                                                                                                                                                                                     |

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,2,31,32].

Für Amivantamab macht der pU Angaben für das 1. Behandlungsjahr und je Folgejahr. Dabei geht er im 1. Behandlungsjahr zunächst von einer Behandlung 1-mal pro Woche für insgesamt 4 Wochen aus, wobei die Gabe in der 1. Behandlungswoche als geteilte Dosis an 2 Tagen erfolgt. Anschließend (ab der 5. Behandlungswoche) erfolgt die Behandlung 1-mal alle 2 Wochen. Für Lazertinib geht der pU von einer 1-mal täglichen Behandlung aus.

Da in den Fachinformationen [1,2,31,32] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,2,31,32].

Für Amivantamab ist die Dosierung gemäß Fachinformation [1] abhängig vom Körpergewicht bei Behandlungsbeginn. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [33] von 77,7 kg zugrunde. Gemäß den Angaben der Fachinformation wird bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 80 kg eine Dosis von 1050 mg (d. h. 3 Durchstechflaschen mit jeweils 350 mg) verabreicht [1]. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Amivantamab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2024 wieder. Die

Angaben des pU zu den Kosten von Lazertinib geben bis auf den nachfolgenden Aspekt korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2025, der erstmaligen Listung, wieder. Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU für alle Wirkstoffe einen Apothekenrabatt von 2,00 € veranschlagt, seit dem 01.02.2025 gilt jedoch erneut ein Rabatt in Höhe von 1,77 €.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist – mit Ausnahme von Amivantamab – nachvollziehbar. Für Amivantamab fallen gemäß Fachinformation [1] u. a. Kosten für die Begleit- bzw. Prämedikation sowie Kosten für die Infusionstherapie an, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU setzt für Amivantamab Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen von monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an und veranschlagt 100 € je Zubereitung. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel [34]. Für das 1. Behandlungsjahr ist jedoch Folgendes zu beachten: Der pU setzt 28,1 Zubereitungen an. Für die geteilte Dosis an den Tagen 1 und 2 der 1. Behandlungswoche (siehe Abschnitt II 2.1) kann 1 zusätzliche Zubereitung angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Amivantamab und Lazertinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für das 1. Behandlungsjahr in Höhe von 268 278,00 € und je Folgejahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 257 620,12 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und im Fall von Amivantamab aus Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Amivantamab fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Mit Bezug auf die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe ergeben sich für das 1. Behandlungsjahr unter Berücksichtigung der oben genannten zusätzlichen Zubereitung geringfügig höhere Kosten als vom pU angesetzt. Die Angabe des pU für die Kosten gemäß Hilfstaxe je Folgejahr ist plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                  | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                                                | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>              | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>            | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zu bewertende Therapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                |                                                   |                                                                   |                                                                        |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Amivantamab + Lazertinib                                                                                                                                                                                                                                                                          | Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung | 1. Jahr: 265 468,00<br><br>Folgejahre: 255 010,12 | 0                                                                 | 1. Jahr: 2810,00<br><br>Folgejahre: 2610,00                            | 1. Jahr: 268 278,00<br><br>Folgejahre: 257 620,12 | Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Für das 1. Jahr können sich geringfügig höhere Kosten gemäß Hilfstaxe ergeben. Für die Folgejahre ist die Angabe des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe plausibel. |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                |                                                   |                                                                   |                                                                        |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Afatinib <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                             | Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR Exon-19-                                                                            | 30 932,71                                         | 0                                                                 | 0                                                                      | 30 932,71                                         | Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Osimertinib                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung                                                                                    | 66 095,17                                         | 0                                                                 | 0                                                                      | 66 095,17                                         | Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                                                                                                                                                |                                                   |                                                                   |                                                                        |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er erläutert zudem, dass eine Behandlung laut den Fachinformationen von Amivantamab und Lazertinib bei Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist [1,2]. Der pU gibt an, dass die Behandlung mit Amivantamab und Lazertinib sowohl ambulant als auch stationär durchgeführt werden könne.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu den Studien MARIPOSA und COCOON. Der pU gibt für das vorliegende Anwendungsgebiet und die zugehörige Patientenpopulation über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0,86 % an.

Im Abgleich mit dem Common Technical Document (CTD) wurden weitere Studien identifiziert, welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Es fehlen beispielsweise Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen für die Studien CHRYSALIS, CHRYSALIS-2, YH25448-201 und YH25448-301 (LASER301).

Für einen Teil der Studien (CHRYSALIS, YH25448-201 und YH25448-301) lässt sich Studienregistereinträgen entnehmen, dass diese ausschließlich in anderen Ländern durchgeführt wurden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V nicht über 5 % beträgt.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag. Fachinformation Rybrevant (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]. 2024.
2. Janssen-Cilag. Fachinformation Lazcluze (Lazertinib) [Stand: Januar 2025]. 2025.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Trastuzumab deruxtecán (Neues Anwendungsgebiet: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, HER2(ERBB2)-Mutation, vorbehandelt). 2024.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Zusammenfassung der Datenbankabfragen mit Schätzung der Inzidenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten für C33+C34 in den Jahren 1999-2021. Fallzahlen & Rohe Rate. Letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 06.11.2024].
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression  $\geq$  1%, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie). 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie). 2023.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/ga17-02\\_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd\\_arbeitspapier\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ga17-02_pruefung-der-nutzbarkeit-des-scientific-use-files-des-zfkd_arbeitspapier_v1-0.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-29-und-a23-31\\_tremelimumab-und-durvalumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-29-und-a23-31_tremelimumab-und-durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (NSCLC, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 01.08.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-37\\_cemiplimab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-37_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RETFusion-positiv, nach Platinbasierter Chemo- und/oder Immuntherapie). 2021.
12. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin 2014; 30(3): 447-461. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.
13. Hardtstock F, Myers D, Li T et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. BMC Cancer 2020; 20(1): 260. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06738-z>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2019.
15. Boch C, Kollmeier J, Roth A et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC); routine screening data for central Europe from a cohort study. BMJ Open 2013; 3(4): e002560. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002560>.

16. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261.  
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-1149>.
17. AIO Studien. CRISP Interim analysis: NSCLC stage IV, IIIB/C palliative. Database cut 30.09.2023. 2023.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dacomitinib [online]. 2019 [Zugriff: 01.04.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6061/2019-10-17\\_AM-RL-XII\\_Dacomitinib\\_D-442\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6061/2019-10-17_AM-RL-XII_Dacomitinib_D-442_TrG.pdf).
19. 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>.
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [Stand: 30.09.2024] [online]. 2024 [Zugriff: 04.12.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Oktober 2024. 2024.
22. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Krebs, Lunge (ICD C33-C34) [online]. [Zugriff: 07.03.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
23. Tumorregister München. ICD-10 C34; Nicht-kleinzell. BC; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 11.03.2025]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N\\_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-86\\_osimertinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-86_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-97>.

26. Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer; a systematic review and meta-analysis [online]. 2016 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.oncotarget.com/article/12587/text/>.
27. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care; Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152: 174-184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) [online]. 2025 [Zugriff: 04.04.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11182/2025-02-06\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-1082\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11182/2025-02-06_AM-RL-XII_Osimertinib_D-1082_TrG.pdf).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) [online]. 2025 [Zugriff: 04.04.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7057/2025-02-06\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-1082\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7057/2025-02-06_AM-RL-XII_Osimertinib_D-1082_BAnz.pdf).
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 04.04.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7843/2024-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Osimertinib\\_D-1082\\_Version-1.1.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7843/2024-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-1082_Version-1.1.pdf).
31. AstraZeneca. Fachinformation Tagrisso 40 mg Filmtabletten Tagrisso 80 mg Filmtabletten [Stand: Juni 2024]. 2024.
32. Boehringer Ingelheim Pharma. Fachinformation GIOTRIF Filmtabletten [Stand: Juni 2023]. 2023.
33. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [Stand: 27. März 2023]. 2023.

34. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024].

URL: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).