

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Amivantamab (Rybrevant<sup>®</sup>)*

Johnson & Johnson

## Modul 1A

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 16.01.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cEGFR	Common EGFR mutation
ctDNA	zirkulierende Tumor-DNA
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	European Medicines Agency
Exon-19-Del	Exon-19-Deletion
Exon-21-L858R-Sub	Exon-21-L858R-Substitutionsmutation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG1	Immunglobulin G1
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen (infusion related reactions)
MET	Mesenchymal Epithelial Transitionfaktor
METamp	Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor Amplifikation
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
ROS	Protoonkogene Tyrosin-Protein-Kinase
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Johnson & Johnson
<b>Anschrift:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag International NV
<b>Anschrift:</b>	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Amivantamab
<b>Handelsname:</b>	Rybrevant® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>ATC-Code:</b>	L01FX18
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	49820
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19264693
<b>ICD-10-GM-Code</b>	ICD-10 C33-C34
<b>Alpha-ID</b>	<p>Begriffe nicht ausschließlich für die Erkrankung "NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen" zutreffend; hier aufgeführt, weil diese Alpha-IDs dem spezifischen ICD-10-GM-Code für die Neuerkrankung mit Lungenkarzinom (ICD10 C33-C34) zugeordnet sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I102593 Bösartige Neubildung einer Bronchiole</li> <li>• I102594 Bronchiogene bösartige Neubildung</li> <li>• I102595 Bösartige Neubildung eines Bronchus</li> <li>• I104492 Tracheobronchiale bösartige Neubildung</li> <li>• I104855 Subpleurale bösartige Neubildung</li> <li>• I104907 Pulmonale bösartige Neubildung</li> <li>• I10574 Bösartige Neubildung der Lingula pulmonis sinistri</li> <li>• I105742 Bösartige Neubildung des Lobus superior pulmonis</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none"><li>• I105743 Bösartige Neubildung des Lobus venae azygos</li><li>• I105744 Bösartige Neubildung des Lobus lingualis pulmonis</li><li>• I105745 Bösartige Neubildung des Lobus medius pulmonis</li><li>• I105746 Bösartige Neubildung des Lobus inferior pulmonis</li><li>• I105747 Bösartige Neubildung der Lunge</li><li>• I106680 Bösartige Neubildung des Hilus pulmonis</li><li>• I106984 Bösartige Neubildung des Bronchialknorpels</li><li>• I109558 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom</li><li>• I110813 Plattenepithelkarzinom der Bronchien</li><li>• I111139 Bronchuskarzinom</li><li>• I111154 Karzinom des Lungenoberlappens</li><li>• I111155 Karzinom des Oberlappenbronchus</li><li>• I116362 Bronchialkarzinom des Hauptbronchus</li><li>• I116363 Bronchialkarzinom des Mittellappens</li><li>• I11639 Schleimbildender karzinoider Tumor der Lunge</li><li>• I116392 Mehrere Teilbereiche überlappendes Bronchialkarzinom</li><li>• I11642 Narbenkarzinom der Lunge</li><li>• I116422 Teerkrebs der Lunge</li><li>• I116690 NSCLC [Non-small cell lung cancer]</li><li>• I11669 SCLC [Small cell lung cancer]</li><li>• I116692 Kleinzelliges Lungenkarzinom</li><li>• I116693 Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom</li><li>• I129370 Neuroendokriner Lungentumor</li><li>• I131367 Bronchialer neuroendokriner Tumor</li><li>• I16099 Alveolarzellkarzinom</li><li>• I16100 Multiple primäre Alveolarzelltumore</li><li>• I1610 Zylinderkarzinom der Lunge</li><li>• I1781 Plattenepithelkarzinom der Lunge</li><li>• I17812 Adenokarzinom der Lunge</li><li>• I17813 Lungenkrebs</li><li>• I22628 Bronchialkarzinom</li></ul>
--	---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none"><li>• I22629 Kleinzelliges Bronchialkarzinom</li><li>• I22630 Bronchuskrebs</li><li>• I2263 Kleinzelliges Plattenepithelkarzinom des Bronchus</li><li>• I24288 Lungenkarzinom</li><li>• I24593 Bösartige Neubildung des Hauptbronchus</li><li>• I24594 Krebs des Hauptbronchus</li><li>• I24595 Karzinom des Hauptbronchus</li><li>• I25479 Bronchialkarzinom des Unterlappens</li><li>• I25480 Bronchialkarzinom des Oberlappens</li><li>• I30009 Lungenkarzinom des Oberlappens</li><li>• I30010 Pancoast-Tumor</li><li>• I3001 Bösartige Neubildung des Lungenoberlappens</li><li>• I30012 Lungenkrebs des Oberlappens</li><li>• I30013 Bösartige Neubildung des Lungenmittellappens</li><li>• I30014 Lungenkrebs des Mittellappens</li><li>• I30015 Lungenkarzinom des Mittellappens</li><li>• I30019 Bösartige Neubildung des Lungenunterlappens</li><li>• I30020 Lungenkrebs des Unterlappens</li><li>• I3002 Lungenkarzinom des Unterlappens</li><li>• I30022 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend</li><li>• I30023 Bronchiolo-alveoläres Adenokarzinom</li><li>• I30024 Malignom der Bronchien und der Lunge</li><li>• I30025 Bronchoalveoläres Adenokarzinom</li><li>• I67012 Bronchioläres Adenokarzinom</li><li>• I67014 Alveoläres Adenokarzinom</li><li>• I7425 Alveoläres Karzinom</li><li>• I74254 Bronchioläres Karzinom</li><li>• I74342 Bronchiolo-alveoläres Karzinom</li><li>• I74656 Oat-cell-Karzinom</li><li>• I74815 Haferkorn-Karzinom</li><li>• I74816 Haferzell-Karzinom</li><li>• I81923 Pancoast-Syndrom</li><li>• I84703 Bösartige Neubildung der Carina tracheae</li><li>• I84952 Bösartige Neubildung des Lungenhilus</li></ul>
--	---

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	Decision Date: 19.12.2024 Notification date: 20.12.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Rybrevant® ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie.	Decision Date: 09.12.2021 Notification date: 10.12.2021
Rybrevant® ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.	Decision Date: 27.06.2024 Notification date: 28.06.2024
Rybrevant® ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).	Decision Date: 22.08.2024 Notification date: 23.08.2024

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR, Erstlinie	Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon-19) <i>oder</i> <u>Osimertinib</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Auf Grundlage einer Beratungsanforderung durch Johnson & Johnson fand am 13.12.2023 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2023-B-264) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für Amivantamab auf Basis des folgenden Anwendungsgebietes statt:

*„Amivantamab in Kombination mit Lazertinib ist indiziert zur Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR).“*

In der finalen Niederschrift zum gegenständlichen Beratungsgespräch wurde die zVT wie unter 3.1.1 beschrieben durch den G-BA benannt.

Johnson & Johnson führt in Modul 4 des vorliegenden Nutzendossier zu Amivantamab allein Daten gegenüber der für das gesamte Anwendungsgebiet definierten zVT Osimertinib auf. Es ist festzuhalten, dass Afatinib vom G-BA bereits nur für Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation Deletion im Exon-19, einer Teilpopulation des Anwendungsgebietes, als zVT definiert wurde. Zudem bestehen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie LUX-Lung-7, in welcher Afatinib gegenüber Gefitinib keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in eben solchen Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation Deletion im Exon-19 nachweisen konnte, seitens Johnson & Johnson Zweifel an einer Eignung und adäquaten Definition von Afatinib als Teil-zVT im gegenständlichen Anwendungsgebiet. Gefitinib ist wie Afatinib ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der 1. bzw. 2. Generation und wurde vom G-BA, unter Berücksichtigung der positiven Ergebnisse der Nutzenbewertung zu Osimertinib, in welcher die Überlegenheit von Osimertinib durch einen Zusatznutzen nachgewiesen wurde, bereits im Rahmen des Beratungsgesprächs aus der Definition der zVT im gegenständlichen Anwendungsgebiet entfernt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Osimertinib aus den Ergebnissen der multizentrischen, teil-verblindeten, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie MARIPOSA abgeleitet.

Die Patientenpopulation der Studie MARIPOSA kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1). Aufgrund der dargelegten hinreichenden Vergleichbarkeit wesentlicher Patientencharakteristika zwischen der Studienpopulation und den Patienten in Deutschland wird angenommen, dass die in der Studie MARIPOSA beobachteten klinischen Effekte auch in der deutschen Zielpopulation unter Alltagsbedingungen in der medizinischen Versorgung auftreten können. Daher kann unter Berücksichtigung der mit der Übertragbarkeit klinischer Daten verbundenen Unsicherheiten grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Der nachfolgende Abschnitt fasst die Ergebnisse der Analysen von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber der zVT für die patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit zusammen.

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie MARIPOSA auf Basis des EMA-Datenschnittes vom 13. Mai 2024 ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von HR=0,77 [0,62; 0,96]; p=0,0189. Demnach verringert eine Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 23% im Vergleich zu Osimertinib. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 31,1 Monaten waren insgesamt 142 (33,1%) Todesfälle im Interventionsarm mit Amivantamab in

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination mit Lazertinib sowie 177 (41,3%) Todesfälle im Kontrollarm unter Osimertinib zu verzeichnen. Das Mediane Überleben beträgt im Kontrollarm unter Osimertinib 37,3 Monate, wohingegen es im Interventionsarm unter Amivantamab in Kombination mit Lazertinib noch nicht erreicht ist. Der finale Datenschnitt der Studie MARIPOSA wurde am 4. Dezember 2024 durchgeführt. Die Daten werden zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch ausgewertet. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib ist im finalen Datenschnitt statistisch signifikant.

**Morbidität*****Zeit bis zur symptomatischen Progression***

Für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib mit einem Hazard Ratio von 0,60 (95%-KI [0,46; 0,79];  $p=0,0002$ ). Demnach verringert Amivantamab in Kombination mit Lazertinib das Risiko, eine symptomatische Progression zu erleiden, statistisch signifikant um 40% im Vergleich zu Osimertinib. Die mediane *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird zum EMA-Datenschnitt in keinem der Studienarme erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantil zeigt sich für den Kontrollarm unter Osimertinib eine Zeit ohne symptomatische Progression von 17,5 Monaten. Im Interventionsarm unter Amivantamab in Kombination mit Lazertinib liegt die Zeit ohne symptomatische Progression bei 36,0 Monaten. Zum 25%-Quantil kann für Patienten, die die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib erhalten, eine relevante krankheitsbezogene Symptomatik damit bereits ca. 19 Monate bzw. mehr als 1,5 Jahre hinausgezögert werden.

Die in der Studie MARIPOSA bereits erzielte Verlängerung der Zeit ohne krankheitsspezifische Symptome, die von der Schwere derart sind, dass sie einer Intervention bedürfen, ist im Kontext der Schwere der Erkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und cEGFR Mutationen zu betrachten. Für die Patienten im Anwendungsgebiet bedeutet der beschriebene Vorteil in der Zeit bis zur symptomatischen Progression eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung, die dazu beiträgt, dass Patienten ein von der Erkrankung weitgehend unbeeinträchtigtes Leben gestalten können.

***EORTC QLQ-C30 Symptomskalen***

Für die *Bestätigte Verschlechterung* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt bei der Auswertung der Symptomskala *Appetitverlust* ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem relativen Risiko von 0,71 (95%-KI [0,51; 0,996];  $p=0,0473$ ) zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Auch für die Symptomskala *Diarrhoe* zeigt sich in der Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem relativen Risiko von 0,42 (95%-KI [0,27; 0,68];  $p=0,0003$ ) zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die Auswertungen der *bestätigten Verschlechterung* der anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

**NSCLC-SAQ**

Für die *Bestätigte Verschlechterung* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt bei der Auswertung der Symptomskala *Appetitverlust* ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem relativen Risiko von 0,76 (95%-KI [0,58; 0,997];  $p=0,0474$ ) zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Der statistisch signifikante Vorteil in der Symptomskala *Appetitverlust* des NSCLC-SAQ ist konsistent mit dem ebenfalls in der Symptomskala *Appetitverlust* des EORTC QLQ-C30 gezeigten statistisch signifikanten Vorteil in der *bestätigten Verschlechterung* von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib.

Die Auswertungen der *bestätigten Verschlechterung* der anderen Symptomskalen des NSCLC-SAQ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

**EQ-5D VAS**

Für die *bestätigte Verschlechterung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

**PGIS**

Für die *bestätigte Verschlechterung* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

**Ergänzend dargestellte Endpunkte**

Ergänzend werden die klinisch relevanten Endpunkte zum *Tumoransprechen*, die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie*, das *intrakranielle progressionsfreie Überleben*, das *intrakranielle Tumoransprechen* und das *progressionsfreie Überleben nach der ersten nachfolgenden Therapie* dargestellt.

Für die *Dauer des Ansprechens* und die *Zeit bis zum Beginn der nächsten Therapie* zeigt sich jeweils ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität****EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**

Für die *Bestätigte Verschlechterung* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt bei der Auswertung der Lebensqualitätsskala *Physische Funktion* ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem relativen Risiko von 1,32 (95%-KI [1,00; 1,73];  $p=0,0492$ ) zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Auch für die Lebensqualitätsskala der *Rollenfunktion* zeigt sich in der Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem relativen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risiko von 1,61 (95%-KI [1,25; 2,08];  $p=0,0003$ ) zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber dem Kontrollarm unter Osimertinib.

Die Auswertungen der *bestätigten Verschlechterung* der anderen Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 zur *emotionalen* und *sozialen Funktion* zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Es ist zu berücksichtigen, dass die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse mit einer Zensierung solcher Patienten, die zum letzten Beobachtungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung zeigen, eine konservative Auswertung der *bestätigten Verschlechterung* zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib darstellen.

Die statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib in den Lebensqualitätsskalen der *Physischen Funktion* und der *Rollenfunktion* sind primär auf das intensivere Behandlungsregime der Kombinationstherapie zurückzuführen, in der Amivantamab intravenös mit Lazertinib in oraler Darreichungsform kombiniert wird. Die Patienten im Kontrollarm unter Osimertinib, welches als TKI der dritten Generation genau wie Lazertinib in oraler Darreichungsform verabreicht wird, erhalten dabei keine Infusion. Der zusätzliche Aufwand und die damit verbundene Belastung, regelmäßig Infusionen zu erhalten, können sich potenziell auf die *physische Funktion* und die *Rollenfunktion* der Patienten auswirken und geben einen Anhaltspunkt zu den wahrgenommenen Beeinträchtigungen in der Lebensqualität im Vergleich zu einer oralen Therapie.

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

#### ***Jegliche unerwünschten Ereignisse***

Ergebnisse zum Endpunkt jegliche unerwünschten Ereignisse werden ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich für *jegliche unerwünschten Ereignisse* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Das Relative Risiko beträgt 1,01 (95%-KI [0,999; 1,02];  $p=0,0833$ ).

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

Es zeigt sich für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 1,60 (95%-KI [1,43; 1,78];  $p<0,0001$ ).

#### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Es zeigt sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 1,35 (95%-KI [1,16; 1,56];  $p<0,0001$ ).

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen***

Es zeigt sich für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 2,61 (95%-KI [2,04; 3,35];  $p < 0,0001$ ).

Für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen* zeigt sich zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen***

Für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Infusionsbedingte Reaktionen* lassen sich zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population für *jegliche unerwünschte Ereignisse* (65,1% vs. 0% (274/421 vs. 0/428)), *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* (6,4% vs. 0% (27/421 vs. 0/428)) und *schwerwiegende UE* (2,1% vs. 0% (9/421 vs. 0/428)) keine relativen Risiken berechnen. Infusionsbedingte Reaktionen wurden nur im Interventionsarm gemessen. Unter der alleinigen oralen Gabe von Osimertinib treten im Kontrollarm keine infusionsbedingten Reaktionen auf.

***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse***

Es zeigt sich für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Venöse thromboembolische Ereignisse* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 3,70 (95%-KI [2,74; 4,99];  $p < 0,0001$ ). Auch für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* (Relatives Risiko von 3,06 (95%-KI [1,80; 5,21];  $p < 0,0001$ )) und *schwerwiegende UE* (Relatives Risiko von 2,995 (95%-KI [1,73; 5,20];  $p < 0,0001$ )) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib.

***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag***

Es zeigt sich für *jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag* zum EMA-Datenschnitt in der Safety-Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 1,79 (95%-KI [1,62; 1,98];  $p = 0,0001$ ). Auch für *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib mit einem Relativen Risiko von 30,57 (95%-KI [11,35; 82,40];  $p < 0,0001$ ). Für *schwerwiegende UE* (3,6% vs. 0% (15/421 vs. 0/428)) lässt sich kein relatives Risiko berechnen.

***Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse***

*SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Für die *PT Ausschlag* und *Dermatitis akneiform* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.

*SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Für die *PT Paronychie* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.

*SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Innerhalb der *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* zeigt sich in der Studie MARIPOSA zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *PT Lungenembolie* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Das Auftreten der *PT Lungenembolie* kann in Zusammenhang mit den unter Amivantamab und Lazertinib in der Studie MARIPOSA gehäuft auftretenden VTE gebracht werden.

Zusätzlich zeigt sich ein statistisch signifikant verringertes Auftreten von Ereignissen in der *PT Dyspnoe* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. In beiden Studienarmen tritt Dyspnoe als *schweres unerwünschtes Ereignis (Grad  $\geq 3$ )* in weniger als 5% aller Patienten auf.

*SOC Untersuchungen*

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Untersuchungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Für die *PT Alaninaminotransferase erhöht* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Die in der *SOC Untersuchung* mit 5,7% im Interventionsarm auftretende *PT Alaninaminotransferase erhöht* ist den unter der *SOC Untersuchung* zusammengefassten Laborparametern bzw. den Leberwerten zuzuordnen und steht nicht spezifisch mit den Wirkmechanismen von Amivantamab oder Lazertinib in Verbindung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Für die *PT Hypoalbuminämie, Hypokaliämie und Hypokalzämie* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Die *PT Hypoalbuminämie, Hypokaliämie und Hypokalzämie* sind erniedrigte Laborparameter. Insbesondere die *Hypoalbuminämie* ist dabei auf die durch Amivantamab induzierte MET-Inhibition zurückzuführen. Die *PT Hypokaliämie und Hypokalzämie* stehen in keinem direkten Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Amivantamab und treten mit Anteilen von unter 4% auch im Interventionsarm nur selten als *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* auf.

*SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Für die nur im Interventionsarm gemessene *PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* ein gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib.

*SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib.

*SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Die *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* tritt im Rahmen der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* im Interventionsarm bei weniger als 10% der Patienten auf.

*SOC Gefäßerkrankungen*

In der Studie MARIPOSA zeigt sich zum EMA-Datenschnitt ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Ereignissen in der *SOC Gefäßerkrankungen* auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* unter

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Für die *PT Tiefe Venenthrombose* zeigt sich auf Ebene der *schweren unerwünschten Ereignisse (Grad  $\geq 3$ )* und *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* ein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten unter der Behandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Sowohl die *SOC Gefäßkrankungen* als auch die gehäuft auftretende *PT Tiefe Venenthrombose* können den unter Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gehäuft auftretenden VTE zugeordnet werden.

### Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie MARIPOSA zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR, Erstlinie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie MARIPOSA

<b>Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MARIPOSA (Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vs. Osimertinib)</b>
<b>Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zum EMA-Datenschnitt (13.05.2024) <sup>a</sup></b>
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<b>Mortalität</b>
<b>Gesamtüberleben</b>
Median: NA vs. 37,32 Monate; HR=0,77 [0,62; 0,96]; p=0,0189
<b>Morbidität</b>
<b>Zeit bis zur symptomatischen Progression</b>
Median: NA vs. NA; HR=0,60 [0,46; 0,79]; p=0,0002 25% Quantil: 36,0 vs. 17,5 Monate
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Appetitverlust RR=0,71 [0,51; 0,996]; p=0,0473
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Diarrhoe RR=0,42 [0,27; 0,68]; p=0,0003
<b>NSCLC-SAQ</b>
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 0,6: Appetitverlust RR=0,76 [0,58; 0,997]; p=0,0474
<b>EQ-5D VAS</b>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
<b>PGIS</b>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>
<b>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</b>
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Physische Funktion RR=1,32 [1,00; 1,73]; p=0,0492
Bestätigte Verschlechterung $\geq$ Schwellenwert 10: Rollenfunktion RR=1,61 [1,25; 2,08]; p=0,0003

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>
<b>Jegliche UE</b>
RR=1,01 [0,999; 1,02]; p=0,0833
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>
RR=1,60 [1,43; 1,78]; p<0,0001
<b>Schwerwiegende UE</b>
RR=1,35 [1,16; 1,56]; p<0,0001
<b>UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen</b>
RR: 2,61 [2,04; 3,35]; p<0,0001
<b>UE, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen</b>
RR=1,09 [0,81; 1,48]; p=0,5639
<b>UE von besonderem Interesse</b>
<u>Infusionsbedingte Reaktionen</u> (nur im Interventionsarm gemessen)
Schwere UE (Grad ≥3): 6,4% vs. 0% (27/421 vs. 0/428)
Schwerwiegende UE: 2,1% vs. 0% (9/421 vs. 0/428)
<u>Venöse thromboembolische Ereignisse</u>
Schwere UE (Grad ≥3): RR: 3,06 [1,80; 5,21]; p<0,0001
Schwerwiegende UE: RR: 2,995 [1,73; 5,20]; p<0,0001
<u>Hautausschlag</u>
Schwere UE (Grad ≥3): RR: 30,57 [11,35; 82,40]; p<0,0001
Schwerwiegende UE: 3,6% vs. 0% (15/421 vs. 0/428)
Für die UE von besonderem Interesse Interstitielle Lungenerkrankung liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf Ebene der schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor.
<b>Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT</b>
<u>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u>
Schwere UE (Grad ≥3) RR: 18,81 [8,89; 39,80]; p<0,0001
Schwerwiegende UE: 3,6% vs. 0% (15/421 vs. 0/428)
<u>PT Ausschlag, Schwere UE (Grad ≥3)</u> RR: 23,52 [7,43; 74,50]; p<0,0001
<u>PT Dermatitis akneiform, Schwere UE (Grad ≥3)</u> 9,0% vs. 0% (38/421 vs. 0/428)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p><u>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 2,75 [1,99; 3,80]; <math>p &lt; 0,0001</math> Schwerwiegende UE: RR: 1,47 [1,02; 2,11]; <math>p = 0,0370</math></p> <p><u>PT Paronychie</u>, Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 24,20 [5,98; 97,96]; <math>p &lt; 0,0001</math></p>
<p>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</p> <p><u>PT Lungenembolie</u> Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 3,09 [1,62; 5,88]; <math>p = 0,0006</math> Schwerwiegende UE: RR: 2,52 [1,26; 5,04]; <math>p = 0,0090</math></p> <p><u>PT Dyspnoe</u>, Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 0,43 [0,19; 0,97]; <math>p = 0,0420</math></p>
<p><u>SOC Untersuchungen</u> Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 1,62 [1,11; 2,36]; <math>p = 0,0122</math></p> <p><u>PT Alaninaminotransferase erhöht</u>, Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 2,97 [1,41; 6,23]; <math>p = 0,0041</math></p>
<p><u>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u> Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 2,03 [1,35; 3,04]; <math>p = 0,0007</math></p> <p><u>PT Hypoalbuminämie</u>, Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) 5,7% vs. 0% (24/421 vs. 0/428)</p> <p><u>PT Hypokaliämie</u>, Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 4,65 [1,36; 15,84]; <math>p = 0,0141</math></p> <p><u>PT Hypokalzämie</u>, Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) 2,4% vs. 0% (10/421 vs. 0/428)</p>
<p><u>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u> Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 6,69 [3,06; 14,62]; <math>p &lt; 0,0001</math> Schwerwiegende UE: RR: 2,78 [1,41; 5,48]; <math>p = 0,0031</math></p> <p><u>PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (nur im Interventionsarm gemessen)</u>, Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) 6,4% vs. 0% (27/421 vs. 0/428)</p>
<p><u>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 2,22 [1,29; 3,81]; <math>p = 0,0039</math> Schwerwiegende UE: RR: 2,06 [1,04; 4,07]; <math>p = 0,0385</math></p>
<p><u>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) RR: 1,89 [1,13; 3,16]; <math>p = 0,0157</math></p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende UE RR: 2,59 [1,21; 5,58]; p=0,0148
<u>SOC Gefäßerkrankungen</u> Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) RR: 1,77 [1,02; 3,06]; p=0,0415 Schwerwiegende UE: RR: 3,02 [1,37; 6,64]; p=0,0060
<u>PT Tiefe Venenthrombose</u> Schwere UE (Grad $\geq 3$ ) RR: 6,09 [1,37; 27,09]; p=0,0177 Schwerwiegende UE RR: 6,08 [1,36; 27,15]; p=0,0181
a: Zum Teil liegen in einem Behandlungsarm bei den SOC und PT Endpunkten keine Ereignisse vor. In der Tabelle werden solche SOC und PT dargestellt, für die sich bei Anwendung einer Nullzellenkorrektur (Referenz) ein signifikanter p-Werte ergäbe.
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; ITT: Intention-to-treat; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse

Für die betroffenen Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet stellt das fortgeschrittene Lungenkarzinom grundsätzlich eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einem erwartbaren symptomatischen Verlauf dar, bei der sich die Patienten bereits in einem palliativen Therapiestadium befinden. Die EGFR aktivierenden Exon-19del oder Exon 21 L858R-Mutationen zählen innerhalb der EGFR-Mutationen zu den „Common Mutations“ (cEGFR). Auch wenn für Patienten mit diesen Mutationen in den letzten Jahren Behandlungsfortschritte durch zielgerichtete Therapien erreicht werden konnten, bestehen durch schwer zu behandelnde Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von ZNS-Metastasen (Zentralnervensystem) weiterhin Herausforderungen bei der langfristigen Krankheitskontrolle. Mindestens ein Viertel der Patienten versterben, bevor sie die zweite Behandlungslinie erreichen und ebenfalls nur ein Viertel der Patienten mit cEGFR Mutationen leben nach ihrer Diagnose noch länger als fünf Jahre. Vor diesem Hintergrund ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der Erhalt eines stabilen, möglichst schmerz- und komplikationsfreien Erkrankungsstadiums ein wesentliches Behandlungsziel. Dabei ist insbesondere die Reduktion von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen und symptomatischen Komplikationen wie Atemnot, Schmerz, (Blut-)Husten, Fatigue und Kachexie als Teil der Nutzenkategorie Morbidität für die Patienten von großer Relevanz und Bedeutung.

Mit der Kombination des bispezifischen (EGFR und MET) Antikörpers Amivantamab mit dem Drittgenerations-EGFR-TKI Lazertinib liegt erstmalig ein innovatives und effektives Behandlungsregime vor, welches das Gesamtüberleben von Patienten im Anwendungsgebiet gegenüber Osimertinib, dem aktuellen Versorgungsstandard, statistisch signifikant verlängert und damit eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens darstellt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Kategorie Morbidität liegt durch die Verhinderung von absehbar auftretenden und interventionsbedürftigen Symptomen der Erkrankung ein patientenrelevanter Vorteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* vor. Konsistent dazu zeigen die robusten und signifikanten Vorteile in den patientenberichteten Endpunkten der bestätigten Symptomverschlechterung für *Appetitverlust* (EORTC QLQ-C30 und NSCLC-SAQ) und *Diarrhoe* (EORTC QLQ-C30) den therapierelevanten Nutzen von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib, um die für Patienten besonders belastende Symptomatik abzuschwächen bzw. relevant zu vermeiden. Die beschriebenen Vorteile bedeuten für die Patienten eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Sowohl in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch der Kategorie der Verträglichkeit zeigen sich in der Studie MARIPOSA Nachteile für das effektivere, jedoch auch gleichzeitig intensivere Behandlungsregime aus Amivantamab und Lazertinib. Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten und bereits in die Fachinformation aufgenommenen Maßnahmen können behandelnde Ärzte das Verträglichkeitsprofil und damit auch die Lebensqualität von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib verbessern, sodass das Therapieregime besser gehandhabt und in der klinischen Praxis etabliert werden kann.

In der **Gesamtschau** der Ergebnisse kann unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung im Vergleich von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten im Anwendungsgebiet ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zu Osimertinib zeigt sich durch die Intensivierung der Therapie eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Gesamtüberleben sowie in im Anwendungsgebiet zentralen, patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen, bisher ungedeckten medizinischen Bedarf an einer hocheffektiven, lebensverlängernden und symptomkontrollierenden Behandlung.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Für die Erstlinienbehandlung mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib kommen alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Exon-19-Deletion (Exon-19-Del) oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (Exon-21-L858R-Sub) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) als Zielpopulation in Betracht

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom NSCLC und Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub des EGFR haben trotz Behandlungsfortschritten durch zielgerichtete Therapien einen hohen medizinischen Bedarf an einer Therapie, die eine möglichst nachhaltige Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle unter der Tumortherapie und damit einhergehend die Verzögerung einer symptomatischen Progression sowie die Verlängerung der Überlebensdauer ermöglicht.

### **Therapieziele und therapeutischer Bedarf bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-aktivierenden Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub Mutation**

Patienten mit einem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium befinden sich nicht in einem kurativen, sondern in einem palliativen Therapiestadium ihrer Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 8-18 Monaten und ist im Vergleich zu anderen metastasierten Krebserkrankungen deutlich verkürzt. Die Patienten werden häufig erst mit einer metastasierten Erkrankung diagnostiziert. Die im fortgeschrittenen NSCLC auftretende Symptomatik ist vielfältig und eindeutig für den Patienten spürbar. Sie kann dabei unterschiedliche Ausprägungen annehmen und auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die EGFR-aktivierenden Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen zählen innerhalb der EGFR-Mutationen zu den „Common Mutations“ (cEGFR). Auch wenn für Patienten mit diesen Mutationen in den letzten Jahren Behandlungsfortschritte durch zielgerichtete Therapien erreicht werden konnten, bestehen durch Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von ZNS-Metastasen weiterhin Herausforderungen bei der langfristigen Krankheitskontrolle. Mindestens ein Viertel der Patienten versterben, bevor sie die zweite Behandlungslinie erreichen und ebenfalls nur ein Viertel der Patienten mit cEGFR Mutationen leben nach ihrer Diagnose noch länger als fünf Jahre. Die unter der Behandlung mit TKI entstehenden und sich oft früh in der Erkrankung manifestierenden Resistenzen schränken neben dem Therapieerfolg in der ersten Linie auch die Wirksamkeit von folgenden Behandlungsoptionen ein. Patienten mit einer cEGFR-Mutationen haben dadurch in Hinsicht auf ihre Krankheitsprogression und das Gesamtüberleben ab der ersten Behandlungslinie eine ungünstigere Prognose als Patienten mit anderen Treibermutationen wie ALK (Anaplastische Lymphomkinase) oder ROS (Protoonkogene Tyrosin-Protein-Kinase).

Die obersten Therapieziele im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC sind eine möglichst nachhaltige Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle unter der Tumorthherapie und damit einhergehend die Verzögerung einer symptomatischen Progression sowie die Verlängerung der Überlebensdauer der Patienten. Ein Ansprechen des Primärtumors und der Metastasen auf eine Therapie ist essenziell für das Erreichen eines stabilen Erkrankungsstadiums. Für Patienten ist es wichtig, eine therapeutische Stabilisierung der Erkrankung zu erreichen, da sie zur Hinauszögerung potenziell dauerhaft belastender Symptome und zu einer möglichst langen symptomarmen Zeit führt. Das Auftreten von neuen Symptomen und die Verschlechterung bestehender Symptome stellen grundsätzlich eine Eskalation des Erkrankungsverlauf dar, welcher für den Patienten mit deutlichen Beeinträchtigungen einhergeht.

### **Therapieoptionen**

Beim fortgeschrittenen NSCLC soll eine molekularpathologische Untersuchung hinsichtlich therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen eingeleitet werden. Es stehen für verschiedene Mutationen spezifische Therapieoptionen zur Verfügung. Für Patienten mit cEGFR Mutationen stehen Therapien mit EGFR-TKI, speziell das Drittgenerations TKI zur Verfügung. In der im Jahr 2014 gestarteten Studie FLAURA führte der Einsatz von Osimertinib als Erstlinientherapie gegenüber den Erstgenerations-TKI Erlotinib oder Gefitinib zu einer deutlichen Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit EGFR-Exon-19-Del und EGFR-Exon-21-L858R-Sub. Seit der auf der Studie FLAURA basierenden Zulassung als Erstlinientherapie im Jahr 2018 hat sich Osimertinib sowohl für Patienten mit EGFR-Exon-19-Deletion als auch für Patienten mit EGFR-L858R-Mutation als Therapiestandard etabliert.

### **Unzureichende Wirksamkeit bestehender Therapieoptionen**

Patienten mit aktivierenden EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub Diagnosen haben in Hinsicht auf Progressionen und das Gesamtüberleben ab der ersten Behandlungslinie eine ungünstigere Prognose als Patienten mit anderen Treibermutationen wie ALK oder ROS.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Nur etwa ein Viertel der Patienten überlebt länger als fünf Jahre. Bei der Behandlung mit den bisher verfügbaren Therapien entwickeln fast alle Patienten schwer therapierbare Resistenzen und erleiden Prognose, die schließlich zum Tod führen.

Unter der Therapie mit TKI akquirieren die Tumore der Patienten mit EGFR-Mutationen zu einem hohen Anteil Resistenzmechanismen. Das Auftreten einer EGFR-T790M-Mutation ist häufig nach Behandlungen mit den früheren Standardtherapien der Erst- oder Zweitgenerations-TKI zu verzeichnen. Die häufigste Off-Target-Resistenzmechanismus (7-15%) gegen Osimertinib in der Erstlinienbehandlung ist die Mesenchymal-Epitheliale Transitionsfaktor-Amplifikation (METamp), welche oft schon während der ersten Therapielinie auftritt. Das Auftreten von Resistenzmechanismen führt zu Progressen und es gibt nur begrenzt wirksame Behandlungsmöglichkeiten. Osimertinib ist dabei weniger effektiv bei Patienten, die ein hohes Progressionsrisiko haben. Dazu zählen Patienten mit einer TP53-Komutation, mit Hirn- oder Lebermetastasen und mit nachweisbarer zirkulierender TumordNA (ctDNA) zu Beginn oder während der Behandlung.

Unter Berücksichtigung der unzureichenden Wirksamkeit des aktuellen Therapiestandards eines Drittgenerations TKI, besteht der Bedarf an neuen Therapieansätzen, die durch innovative Wirkungsweisen eine bessere Krankheitskontrolle ermöglichen, um das Fortschreiten der Erkrankung durch resistenzbedingte Prognose zu verzögern und das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern.

**Deckung des medizinischen Bedarfs im NSCLC durch Amivantamab in Kombination mit Lazertinib**

Bis zum Zeitpunkt der Zulassung von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib basierten die bisherigen Erstlinien-Standardtherapien für Patienten mit cEGFR Mutationen ausschließlich auf dem Wirkmechanismus von TKI. Die Kombination aus Amivantamab mit Lazertinib stellt in der Therapielandschaft des fortgeschrittenen NSCLC erstmalig eine innovative Behandlungsmöglichkeit dar, bei der ein Drittgenerations-TKI mit einem bispezifischen Antikörper kombiniert wird. Der Wirkmechanismus von Amivantamab richtet sich extrazellulär zielgerichtet sowohl gegen EGFR- als auch MET-Mutationen und zeigt dabei zusätzlich immunmodulatorische Wirkung. Gleichzeitig bindet Lazertinib als Drittgenerations-TKI intrazellulär an die mutierte EGFR-Tyrosinkinase und unterstützt so die Hemmung des Tumorwachstums. Die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie empfiehlt Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im gesamten Anwendungsgebiet.

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie MARIPOSA zeigen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib allein (HR: 0,77 [0,62; 0,96] p=0,0189). Das Risiko zu versterben, wird dabei für Patienten mit einer EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub Mutation um 23% verringert (siehe Modul 4). Neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib frühzeitig im Behandlungsverlauf eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression von 17,5 auf 36,0 Monate im 25%-Quantil (HR: 0,60 [0,46; 0,79] p=0,0002). Eine frühe Krankheitskontrolle ist

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für Patienten im fortgeschrittenen NSCLC entscheidend, da sie zur Hinauszögerung potenziell dauerhaft belastender Symptome und zu einer möglichst langen symptomarmen Zeit führt.

Die Vorteile einer Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zeigen sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch für solche Patienten, die mit einer TP53-Komutation, Leber- oder Hirnmetastasen in der Anamnese und nachweisbarer zirkulierender ctDNA im Allgemeinen bei einer Behandlung mit TKIs deutlich weniger profitieren als Patienten ohne diese Faktoren. Die Untersuchung der Resistenzmutationen zeigt, dass unter der Kombinationstherapie von Amivantamab mit Lazertinib signifikant weniger MET-Amplifikationen und andere EGFR-Resistenzmutationen als unter der Therapie mit Osimertinib entstehen. Solche komplexen und multiplikativen Resistenzmechanismen führen häufig zu einer eingeschränkten Wirksamkeit nachfolgender Behandlungsoptionen. Durch die frühzeitige Verhinderung dieser schwer therapierbaren Resistenzmutationen bleiben den Patienten nach einer Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vielfältigere Behandlungsoptionen, so dass besonders aggressive und belastende Folgetherapien herausgezögert werden können. Während Amivantamab in Kombination mit Lazertinib ein effektiveres, jedoch auch gleichzeitig intensiveres Behandlungsregime als eine Monotherapie mit Osimertinib darstellt, verbessert ein optimiertes Therapiemanagement unter Berücksichtigung der in die Fachinformation aufgenommenen und aus der durch Johnson & Johnson zusätzlich generierten Evidenz abgeleiteten Maßnahmen, die Verträglichkeit und damit auch die Lebensqualität für Patienten in der klinischen Praxis.

Seit der Zulassung des Drittgenerations-TKI Osimertinib im Jahr 2018 wurden für Patienten mit einer EGFR-Exon-19-Del oder EGFR-Exon-21-L858R-Sub Mutation im fortgeschrittenen NSCLC keine bedeutenden Fortschritte in der Erstlinientherapie erzielt. Noch immer verstirbt ein Viertel aller Patienten, bevor sie eine potenziell wirksame Zweitlinientherapie erreichen können. Andere Patienten stehen durch schwer therapierbare Resistenzbildungen und die häufige Entwicklung von ZNS-Metastasen weiter vor der Herausforderung einer langfristigen Krankheitskontrolle. Mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib steht erstmalig eine innovative Behandlungsoption zur Verfügung, die das Gesamtüberleben der Patienten gegenüber Osimertinib verlängern sowie das Auftreten einer symptomatischen Krankheitsprogression verzögern kann.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR, Erstlinie	1.799 (764-2.833)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen.  
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR, Erstlinie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR, Erstlinie	Beträchtlich	1.799 <sup>b</sup> (764-2.833)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Arithmetisches Mittel der Unter- und Obergrenze der jeweiligen Patientenzahlen.  
Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR, Erstlinie	Amivantamab (Rybrevant®): <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 149.743,21 €
		<u>Folgejahre:</u> 139.085,33 €
		+ Lazertinib (Lazcluze®) 118.534,79 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).</p>		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen des EGFR, Erstlinie	Afatinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und Exon-19-Deletion oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR); Erstlinie	30.932,71 €
		Osimertinib		66.095,17 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Abkürzungen: EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor), NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 <sup>a</sup>	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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn <sup>a</sup>	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>	3
		Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5	
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>	4
		Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5	

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.