Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

Lazertinib

(Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R), Kombination mit Amivantamab)

Vom 17. Juli 2025

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 21
4. Verfahrensablauf ... 21
5. Beschluss ... 23
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 34
B. Bewertungsverfahren ... 42
1. Bewertungsgrundlagen ... 42
2. Bewertungsentscheidung ... 42
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 42
2.2 Nutzenbewertung ... 42
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 43
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 44
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 49
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 50
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 50

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 52
5.1 Stellungnahme der Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH) 52
5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 102
5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH 109
5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH 113
5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 120
D. Anlagen 125
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 125
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 151

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lazertinib am 15. Februar 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 23. Januar 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lazertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des

pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Lazertinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lazertinib (Lazcluze) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.07.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab:

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

  oder

- Osimertinib

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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

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

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

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

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Lazertinib in Kombination mit Amivantamab keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, EGFR Exon20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Ferner handelt es sich bei dem EGFR-mutierten NSCLC histologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb Therapieoptionen für Plattenepithelkarzinome im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden. Zudem wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

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

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

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

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

In Bezug auf die EGFR Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen sollte die Therapie-auswahl laut der S3-Leitlinie, aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten von Effektivität und Toxizität der zugelassenen Proteinkinaseinhibitoren (Afatinib,

Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.

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

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lazertinib wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Studie MARIPOSA

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

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

Es wurden Erwachsene mit einem neu diagnostizierten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitution und einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS = 0 oder 1) eingeschlossen. Die Patientinnen und

Patienten durften keine systemische Behandlung für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben.

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

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

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

Morbidität

Symptomatische Progression

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

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

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MARIPOSA mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die im Dossier vorgelegte Auswertung der Ereignisanteile war nicht für die

Nutzenbewertung geeignet. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden mit der Stellungnahme Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung eingereicht, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

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

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

NSCLC-SAQ

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

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

PGIS

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

Gesundheitszustand

EQ-5D, Visuelle Analogskala

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

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

<u>Lebensqualität</u>

EORTC QLQ-C30

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

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

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

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

<u>Nebenwirkungen</u>

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

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

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

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

Spezifische UE

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

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

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

Pneumonitis / ILD (SUEs)

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Weitere spezifische UEs

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

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

<u>Gesamtbewertung</u>

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

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

abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten.

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

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

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

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lazcluze mit dem Wirkstoff Lazertinib.

Lazertinib ist indiziert in Kombination mit Amivantamab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non small

cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

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

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %[3] (41 723 bis 47 392 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,6 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV[4]. Von den übrigen 53,4 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIB befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV[5]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %[6]. In der Summe beträgt die Anzahl 32 273 bis 36 658 Patientinnen und Patienten.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %[3] der Fälle durchgeführt (24 818 bis 35 228 Patientinnen und Patienten).
4. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1 % bis 78,6 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV auf[7](15 660 bis 27 689 Patientinnen und Patienten).
5. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation liegt bei 10,3 % bis 14,1 %[8] (1 613 bis 3 904 Patientinnen und Patienten).
6. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R oder Exon 19 Deletion liegt bei 85,6 % - 88,7 %[8] (1 381 bis 3 463 Patientinnen und Patienten).
7. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,28 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 1 205 bis 3 023 Patientinnen und Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Amivantamab
Bei Patienten, die Lazcluze in Kombination mit Amivantamab erhalten, sollte zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung zur Vermeidung von VTE-Ereignissen eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden.

[3] Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021
[4] Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023
[5] Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)
[6] Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023
[7] Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A19-84, Atezolizumab, 02.04.2020
[8] Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib, 29.09.2021

2.4 Therapiekosten

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

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

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

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

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:							
Lazertinib in Kombination mit Amivantamab							
Amivantamab							
Dexamethason[10] 20 mg i.v. *(Woche 1 Tag 1)* 10 mg i.v. *(Woche 1 Tag 2)*	10 x 4 mg ILO	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €	2	14,71 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg, i.v.	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	28,1	197,26 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. [11]	20 TAB x 500 mg 10 TAB x 1 000 mg	3,47 € 3,32 €	0,17 € 0,17 €	0,15 € 0,14 €	3,15 € 3,01 €	28,1	4,43 € – 8,46 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

[10] Festbetrag

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

können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in

Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d

Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

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

Referenzen:
Fachinformation zu Lazertinib (Lazcluze); Lazcluze® 80 mg Filmtabletten, Lazcluze® 240 mg Filmtabletten; Stand: Januar 2025

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

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

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Lazcluze handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent (0,86 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 23. Januar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lazertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lazertinib beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2025 statt.

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

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Juni 2025; 2. Juli 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Juli 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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

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

Vom 17. Juli 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juli 2025 (BAnz AT 08.08.2025 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lazertinib wie folgt ergänzt:

1. Lazertinib

Beschluss vom: 17. Juli 2025
In Kraft getreten am: 17. Juli 2025
BAnz AT 21.08.2025 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Januar 2025):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

  oder

- Osimertinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[12]

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

[12] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-11) und dem Addendum (A25-78), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Diarrhö und Appetitverlust.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteile bei der körperlichen Funktion und Rollenfunktion.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie MARIPOSA:
- Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, teilverblindete Phase-III-Studie
- Amivantamab in Kombination mit Lazertinib versus Osimertinib versus Lazertinib
- Relevante Teilpopulation: Amivantamab in Kombination mit Lazertinib versus Osimertinib
- Datenschnitt vom 4.12.2024

Mortalität

Endpunkt	**Amivantamab + Lazertinib**		**Osimertinib**		Intervention versus Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] *Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
	429	n. e. [42,9; n. b.] *173 (40,3)*	429	36,7 [33,4; 41,0] *217 (50,6)*	0,75 [0,61; 0,92]; 0,005[a]

Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“					
< 65	235	n. e. *76 (32,3)*	237	35,61 [31,05; 42,42] *123 (51,9)*	0,53 [0,40; 0,70]; < 0,001
≥ 65	194	35,61 [30,42; n. b.] *97 (50,0)*	192	37,72 [34,23; n. b.] *94 (49,0)*	1,11 [0,84; 1,48]; 0,467
				Interaktion:	< 0,001

Morbidität

symptomatische Progression	Keine geeigneten Daten				
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (bestätigte Verschlechterung[b])					
Fatigue	429	n. e. [40,5; n. b.] *117 (27,3)*	429	n. e. [42,4; n. b.] *115 (26,8)*	1,05 [0,81; 1,36]; 0,719
Übelkeit und Erbrechen	429	n. e. *28 (6,5*)	429	n. e. *39 (9,1)*	0,67 [0,41; 1,09]; 0,110
Schmerzen	429	n. e. *78 (18,2)*	429	n. e. *67 (15,6)*	1,11 [0,80; 1,55]; 0,516
Dyspnoe	429	n. e. *55 (12,8)*	429	n. e. *53 (12,4)*	0,99 [0,68; 1,44]; 0,942
Schlaflosigkeit	429	n. e. *55 (12,8)*	429	n. e. *62 (14,5)*	0,83 [0,57; 1,19]; 0,311
Appetitverlust	429	n. e. *46 (10,7)*	429	n. e. *70 (16,3)*	0,63 [0,44; 0,92]; 0,017
Verstopfung	429	n. e. *58 (13,5)*	429	n. e. *44 (10,3)*	1,29 [0,87; 1,92]; 0,203
Diarrhö	429	n. e. *26 (6,1)*	429	n. e. *56 (13,1)*	0,43 [0,27; 0,69]; < 0,001
NSCLC-SAQ (bestätigte Verschlechterung[c])					
Gesamtscore	429	n. e. *40 (9,3)*	429	n. e. *53 (12,4)*	0,74 [0,49; 1,12]; 0,156
Husten	429	n. e. *35 (8,2)*	429	n. e. *41 (9,6)*	-
Schmerz	429	n. e. *53 (12,4)*	429	n. e. *63 (14,7)*	-
Dyspnoe	429	n. e. *79 (18,4)*	429	n. e. *63 (14,7)*	-
Fatigue	429	n. e. *68 (15,9)*	429	n. e. *85 (19,8)*	-
Appetitverlust	429	n. e. *67 (15,6)*	429	n. e. *96 (22,4)*	-
PGIS (bestätigte Verschlechterung[d])					

Symptomatik	429	n. e. *53 (12,4)*	429	n. e. [44,1; n. b.] *65 (15,2)*	0,75 [0,52; 1,08]; 0,128
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (bestätigte Verschlechterung[e])					
	429	n. e. *42 (9,8)*	429	n. e. *52 (12,1)*	0,78 [0,52; 1,17]; 0,229

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (bestätigte Verschlechterung[f])					
Globaler Gesundheits-status	429	n. e. *72 (16,8)*	429	*n. e.* *83 (19,3)*	0,84 [0,61; 1,16]; 0,301
Körperliche Funktion	429	n. e. *101 (23,5)*	429	n. e. *69 (16,1)*	1,55 [1,14; 2,12]; 0,005
Rollenfunktion	429	n. e. [40,9; n. b.] *118 (27,5)*	429	n. e. *83 (19,3)*	1,50 [1,13; 1,99]; 0,005
Emotionale Funktion	429	n. e. *43 (10,0)*	429	n. e. *57 (13,3)*	0,74 [0,49; 1,10]; 0,133
Kognitive Funktion	429	n. e. *89 (20,7)*	429	n. e. *98 (22,8)*	0,90 [0,67; 1,20]; 0,461
Soziale Funktion	429	n. e. *93 (21,7)*	429	n. e. *88 (20,5)*	1,05 [0,79; 1,41]; 0,723

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Amivantamab + Lazertinib**		**Osimertinib**		Intervention versus Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert[g]
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	421	421 (100,0)	428	426 (99,5)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	421	233 (55,3)	428	177 (41,4)	1,34 [1,17; 1,54]; < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	421	337 (80,0)	428	224 (52,3)	1,53 [1,38; 1,70]; < 0,001

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[h]					
	421	178 (42,3)	428	70 (16,4)	2,59 [2,03; 3,29]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Keine geeigneten Daten				
venöse thrombo-embolische Ereignisse (schwere UEs)[i]	421	51 (12,1)	428	17 (4,0)	3,06 [1,80; 5,21]; < 0,001
Pneumonitis / ILD (PT, SUE)	421	13 (3,1)	428	13 (3,0)	1,03 [0,48; 2,20]; 0,945
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes (SOC, UEs)	421	388 (92,2)	428	279 (65,2)	1,41 [1,31; 1,52]; < 0,001
Konjunktivitis (PT, UEs)	421	48 (11,4)	428	10 (2,3)	4,84 [2,48; 9,44]; < 0,001
Obstipation (PT, UEs)	421	130 (30,9)	428	70 (16,4)	1,89 [1,46; 2,44]; < 0,001
Erbrechen (PT, UEs)	421	59 (14,0)	428	28 (6,5)	2,14 [1,40; 3,28]; < 0,001
Ödem peripher (PT, UEs)	421	162 (38,5)	428	29 (6,8)	5,70 [3,93; 8,26]; < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	421	48 (11,4)	428	14 (3,3)	3,52 [1,97; 6,27]; < 0,001
Muskelspasmen (PT, UEs)	421	84 (20,0)	428	36 (8,4)	2,38 [1,65; 3,42]; < 0,001
Schmerz in einer Extremität (PT, UEs)	421	72 (17,1)	428	30 (7,0)	2,45 [1,64; 3,66]; < 0,001
Myalgie (PT, UEs)	421	60 (14,3)	428	24 (5,6)	2,54 [1,61; 4,00]; < 0,001
Parästhesie (PT, UEs)	421	61 (14,5)	428	27 (6,3)	2,31 [1,50; 3,56]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	421	144 (34,2)	428	76 (17,8)	1,93 [1,51; 2,46]; < 0,001
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	421	43 (10,2)	428	20 (4,7)	2,21 [1,32; 3,68]; 0,002
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	421	32 (7,6)	428	16 (3,7)	2,03 [1,13; 3,65]; 0,018
Paronychie (PT, schwere UEs)	421	49 (11,6)	428	2 (0,5)	24,71 [6,11; 99,96]; < 0,001

Dyspnoe	Keine geeigneten Daten				
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	421	65 (15,4)	428	42 (9,8)	1,57 [1,09; 2,26]; 0,015
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	421	66 (15,7)	428	33 (7,7)	2,03 [1,37; 3,01]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)	421	41 (9,7)	428	19 (4,4)	2,21 [1,30; 3,74]; 0,003
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	421	40 (9,5)	428	22 (5,1)	1,85 [1,12; 3,05]; 0,017
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)	421	34 (8,1)	428	20 (4,7)	1,73 [1,01; 2,96]; 0,044

a Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modells; 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 Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei mindestens 2 aufeinanderfolgenden und allen folgenden Erhebungen, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

c Eine Zunahme um ≥ 3 Punkte der Skalenspannweite im Gesamtscore im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich für den Gesamtscore: 0 bis 20).

d Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 bis 6).

e Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

f Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

g 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)

h Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente

i operationalisiert über die SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“ mit CTCAE-Grad ≥ 3; Ergebnisse maßgeblich bestimmt durch die PTs „tiefe Venenthrombose“, „Venenthrombose einer Extremität“ und „Lungenembolie“

Verwendete Abkürzungen:
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ILD = interstitielle Lungenerkrankung; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; NSCLC-SAQ = Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; n. e. = nicht erreicht; PGIS = Patient Global Impression of Severity; SOC = Systemorganklasse; PT =bevorzugte Benennung; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

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

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

circa 1 250 bis 3 025 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Amivantamab
Bei Patienten, die Lazcluze in Kombination mit Amivantamab erhalten, sollte zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung zur Vermeidung von VTE-Ereignissen eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	
Lazertinib	118 537,79 €
Amivantamab	143 811,59 € - 146 952,60 €
Gesamt	262 349,38 € - 265 490,39 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	216,40 € - 220,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Afatinib	
Afatinib	30 935,71 €
Osimertinib	
Osimertinib	66 097,97 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Lazertinib in Kombination mit Amivantamab					
Amivantamab (i.v.)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	28,1	2 810 €
Lazertinib	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	28,1	2 810 €

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

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

<u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung</u>

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Lazertinib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

- Amivantamab (Rybrevant)

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

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Lazcluze handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent (0,86 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Lazertinib

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

17. Juli 2025

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Lazcluze ist indiziert in Kombination mit Amivantamab 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.

Patientengruppe a

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen[2])

Amivantamab (Rybrevant)

Geltungsdauer der Benennung (seit… bzw. von… bis)

Seit 17. Juli 2025

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

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

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

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Donnerstag, 21. August 2025
BAnz AT 21.08.2025 B4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses 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 Lazertinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-Substitutionsmutationen (L858R), Kombination mit Amivantamab)

Vom 17. Juli 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juli 2025 (BAnz AT 08.08.2025 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lazertinib wie folgt ergänzt:

Lazertinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Januar 2025):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

– Osimertinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lazertinib in Kombination mit Amivantamab gegenüber Osimertinib:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-11) und dem Addendum (A25-78), sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Diarrhö und Appetitverlust.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteile bei der körperlichen Funktion und Rollenfunktion.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie MARIPOSA:

- Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, teilverblindete Phase-III-Studie
- Amivantamab in Kombination mit Lazertinib versus Osimertinib versus Lazertinib
- Relevante Teilpopulation: Amivantamab in Kombination mit Lazertinib versus Osimertinib
- Datenschnitt vom 4. Dezember 2024

Mortalität

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
	429	n. e. [42,9; n. b.] 173 (40,3)	429	36,7 [33,4; 41,0] 217 (50,6)	0,75 [0,61; 0,92]; 0,005[a]
Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“					
< 65	235	n. e. 76 (32,3)	237	35,61 [31,05; 42,42] 123 (51,9)	0,53 [0,40; 0,70]; < 0,001
≥ 65	194	35,61 [30,42; n. b.] 97 (50,0)	192	37,72 [34,23; n. b.] 94 (49,0)	1,11 [0,84; 1,48]; 0,467
Interaktion:					< 0,001
Morbidität					
symptomatische Progression	Keine geeigneten Daten				
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (bestätigte Verschlechterung[b])					
Fatigue	429	n. e. [40,5; n. b.] 117 (27,3)	429	n. e. [42,4; n. b.] 115 (26,8)	1,05 [0,81; 1,36]; 0,719
Übelkeit und Erbrechen	429	n. e. 28 (6,5)	429	n. e. 39 (9,1)	0,67 [0,41; 1,09]; 0,110
Schmerzen	429	n. e. 78 (18,2)	429	n. e. 67 (15,6)	1,11 [0,80; 1,55]; 0,516
Dyspnoe	429	n. e. 55 (12,8)	429	n. e. 53 (12,4)	0,99 [0,68; 1,44]; 0,942
Schlaflosigkeit	429	n. e. 55 (12,8)	429	n. e. 62 (14,5)	0,83 [0,57; 1,19]; 0,311
Appetitverlust	429	n. e. 46 (10,7)	429	n. e. 70 (16,3)	0,63 [0,44; 0,92]; 0,017

Verstopfung	429	n. e. 58 (13,5)	429	n. e. 44 (10,3)	1,29 [0,87; 1,92]; 0,203
Diarrhö	429	n. e. 26 (6,1)	429	n. e. 56 (13,1)	0,43 [0,27; 0,69]; < 0,001
NSCLC-SAQ (bestätigte Verschlechterung[c])					
Gesamtscore	429	n. e. 40 (9,3)	429	n. e. 53 (12,4)	0,74 [0,49; 1,12]; 0,156
Husten	429	n. e. 35 (8,2)	429	n. e. 41 (9,6)	–
Schmerz	429	n. e. 53 (12,4)	429	n. e. 63 (14,7)	–
Dyspnoe	429	n. e. 79 (18,4)	429	n. e. 63 (14,7)	–
Fatigue	429	n. e. 68 (15,9)	429	n. e. 85 (19,8)	–
Appetitverlust	429	n. e. 67 (15,6)	429	n. e. 96 (22,4)	–
PGIS (bestätigte Verschlechterung[d])					
Symptomatik	429	n. e. 53 (12,4)	429	n. e. [44,1; n. b.] 65 (15,2)	0,75 [0,52; 1,08]; 0,128
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (bestätigte Verschlechterung[e])					
	429	n. e. 42 (9,8)	429	n. e. 52 (12,1)	0,78 [0,52; 1,17]; 0,229
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (bestätigte Verschlechterung[f])					
Globaler Gesundheitsstatus	429	n. e. 72 (16,8)	429	n. e. 83 (19,3)	0,84 [0,61; 1,16]; 0,301
Körperliche Funktion	429	n. e. 101 (23,5)	429	n. e. 69 (16,1)	1,55 [1,14; 2,12]; 0,005
Rollenfunktion	429	n. e. [40,9; n. b.] 118 (27,5)	429	n. e. 83 (19,3)	1,50 [1,13; 1,99]; 0,005
Emotionale Funktion	429	n. e. 43 (10,0)	429	n. e. 57 (13,3)	0,74 [0,49; 1,10]; 0,133
Kognitive Funktion	429	n. e. 89 (20,7)	429	n. e. 98 (22,8)	0,90 [0,67; 1,20]; 0,461
Soziale Funktion	429	n. e. 93 (21,7)	429	n. e. 88 (20,5)	1,05 [0,79; 1,41]; 0,723

Nebenwirkungen

Endpunkt	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert[g]
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	421	421 (100,0)	428	426 (99,5)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	421	233 (55,3)	428	177 (41,4)	1,34 [1,17; 1,54]; < 0,001

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	421	337 (80,0)	428	224 (52,3)	1,53 [1,38; 1,70]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen[h]					
	421	178 (42,3)	428	70 (16,4)	2,59 [2,03; 3,29]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Keine geeigneten Daten				
venöse thromboembolische Ereignisse (schwere UEs)[i]	421	51 (12,1)	428	17 (4,0)	3,06 [1,80; 5,21]; < 0,001
Pneumonitis/ILD (PT, SUE)	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	388 (92,2)	428	279 (65,2)	1,41 [1,31; 1,52]; < 0,001
Konjunktivitis (PT, UEs)	421	48 (11,4)	428	10 (2,3)	4,84 [2,48; 9,44]; < 0,001
Obstipation (PT, UEs)	421	130 (30,9)	428	70 (16,4)	1,89 [1,46; 2,44]; < 0,001
Erbrechen (PT, UEs)	421	59 (14,0)	428	28 (6,5)	2,14 [1,40; 3,28]; < 0,001
Ödem peripher (PT, UEs)	421	162 (38,5)	428	29 (6,8)	5,70 [3,93; 8,26]; < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	421	48 (11,4)	428	14 (3,3)	3,52 [1,97; 6,27]; < 0,001
Muskelspasmen (PT, UEs)	421	84 (20,0)	428	36 (8,4)	2,38 [1,65; 3,42]; < 0,001
Schmerz in einer Extremität (PT, UEs)	421	72 (17,1)	428	30 (7,0)	2,45 [1,64; 3,66]; < 0,001
Myalgie (PT, UEs)	421	60 (14,3)	428	24 (5,6)	2,54 [1,61; 4,00]; < 0,001
Parästhesie (PT, UEs)	421	61 (14,5)	428	27 (6,3)	2,31 [1,50; 3,56]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	421	144 (34,2)	428	76 (17,8)	1,93 [1,51; 2,46]; < 0,001
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	421	43 (10,2)	428	20 (4,7)	2,21 [1,32; 3,68]; 0,002
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	421	32 (7,6)	428	16 (3,7)	2,03 [1,13; 3,65]; 0,018
Paronychie (PT, schwere UEs)	421	49 (11,6)	428	2 (0,5)	24,71 [6,11; 99,96]; < 0,001
Dyspnoe	Keine geeigneten Daten				
Untersuchungen (SOC, schwere UEs)	421	65 (15,4)	428	42 (9,8)	1,57 [1,09; 2,26]; 0,015
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	421	66 (15,7)	428	33 (7,7)	2,03 [1,37; 3,01]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)	421	41 (9,7)	428	19 (4,4)	2,21 [1,30; 3,74]; 0,003

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	421	40 (9,5)	428	22 (5,1)	1,85 [1,12; 3,05]; 0,017
Gefäßerkrankungen (SOC, schwere UEs)	421	34 (8,1)	428	20 (4,7)	1,73 [1,01; 2,96]; 0,044

a Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modells; 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 Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden und allen folgenden Erhebungen, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

c Eine Zunahme um ≥ 3 Punkte der Skalenspannweite im Gesamtscore im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich für den Gesamtscore: 0 bis 20).

d Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 bis 6).

e Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

f Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn, ohne nachfolgende Verbesserung bis zum Ende der Beobachtung, wird als klinisch relevante, bestätigte Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

g 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)

h Abbruch mindestens eine Wirkstoffkomponente

i operationalisiert über die SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“ mit CTCAE-Grad ≥ 3; Ergebnisse maßgeblich bestimmt durch die PTs „tiefe Venenthrombose“, „Venenthrombose einer Extremität“ und „Lungenembolie“

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ILD = interstitielle Lungenerkrankung; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; NSCLC-SAQ = Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; n. e. = nicht erreicht; PGIS = Patient Global Impression of Severity; SOC = Systemorganklasse; PT = bevorzugte Benennung; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

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

   Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

   circa 1 250 bis 3 025 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

   EGFR-Mutationsstatus

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

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

   Bei Patienten, die Lazcluze in Kombination mit Amivantamab erhalten, sollte zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung zur Vermeidung von VTE-Ereignissen eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden.

4. Therapiekosten

   Jahrestherapiekosten:

   Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lazertinib in Kombination mit Amivantamab	
Lazertinib	118 537,79 €
Amivantamab	143 811,59 € – 146 952,60 €
Gesamt	262 349,38 € – 265 490,39 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	216,40 € – 220,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Afatinib	
Afatinib	30 935,71 €
Osimertinib	
Osimertinib	66 097,97 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Lazertinib in Kombination mit Amivantamab					
Amivantamab (i. v.)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	28,1	2 810 €
Lazertinib	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	28,1	2 810 €

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

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

   Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

   Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Lazertinib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

   – Amivantamab (Rybrevant)

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

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

   Bei dem Arzneimittel Lazcluze handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

   Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent (0,86 %).

   Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II.

In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Lazertinib

Beschluss gemäß § 35a Absatz 3 SGB V vom

17. Juli 2025

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Lazcluze ist indiziert in Kombination mit Amivantamab 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.

Patientengruppe a

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen NSCLC und EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen; Erstlinienbehandlung

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen[2])

Amivantamab (Rybrevant)

Geltungsdauer der Benennung (seit… bzw. von… bis)

Seit 17. Juli 2025

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

III.

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

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

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Januar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Lazertinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

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

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lazertinib (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR-Exon19-Deletionen oder Exon 21-Substitutionsmutationen (L858R), Kombination mit Amivantamab)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lazertinib
- **Handelsname:** Lazcluze
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-15-D-1165

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1
(PDF 555,51 kB)

Modul 2
(PDF 458,05 kB)

Modul 3
(PDF 1,13 MB)

Modul 4
(PDF 11,94 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 5,22 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lazertinib (Lazcluze)

Lazcluze ist indiziert in Kombination mit Amivantamab 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lazertinib in Kombination mit Amivantamab:

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

oder

- Osimertinib

Stand der Information: Februar 2025

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 1,18 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 124,09 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2025
- Mündliche Anhörung: 10.06.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 02.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lazertinib - 2025-02-15-D-1165*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

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

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

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

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

Wirkstoff Lazertinib

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)	23.05.2025
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	14.05.2025
Amgen GmbH	19.05.2025
AstraZeneca GmbH	21.05.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2025

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

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Dr. Schönstein	ja	ja	nein	ja	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Hecker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Böllinger	ja	ja	ja	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Fr. Steffens	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Glinzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Datum	23. Mai 2025
Stellungnahme zu	Lazertinib (Lazcluze®)
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Johnson & Johnson nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 2. Mai 2025 zum Wirkstoff Lazertinib, indiziert in Kombination mit Amivantamab 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 (Vorgangsnummer: D-1165). Johnson & Johnson nimmt dabei hauptsächlich zu folgenden Punkten Stellung: 1. Keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter 2. Vorliegen des finalen Datenschnitts der Studie MARIPOSA vom 4. Dezember 2024 3. Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ für die Nutzenbewertung geeignet 4. Eignung der Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten Zudem nimmt Johnson & Johnson zu folgenden weiteren Punkten Stellung: 5. Relevanz der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patienten ≥ 65 Jahre	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. Vollständige Erfassung und Auswertung der Unerwünschten infusionsbedingten Reaktionen (IRR) 7. Übertragbarkeit der Studie MARIPOSA auf den deutschen Versorgungskontext 8. Erfassung der unerwünschten Ereignisse zu VTE 9. Klarstellungen zu Angaben im Kontext der Studienplanung 10. Neue Evidenz zum verbesserten Hautmanagement unter Amivantamab	
Zusammenfassung der wesentlichen Punkte **1. Keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter** In der Gesamtschau auf die Evidenz aus der Studie MARIPOSA zeigt sich kein konsistenter Effekt durch das Merkmal Alter auf die relativen Behandlungseffekte der Kombination aus Amivantamab und Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. Mit der schriftlichen Stellungnahme werden dazu weitere Analysen vorgelegt. Der gegenläufige Effekt im OS zeigt sich nicht bei Betrachtung der Subgruppen mit den Altersgrenzen 70 Jahre bzw. 75 Jahre. In der Subgruppenanalyse für Patienten ≥ 65 Jahre verbessert sich das Hazard Ratio im Verlauf der Datenschnitte. Gleichzeitig können die beobachteten, untypischen Alterseffekte im Osimertinib-Kontrollarm das relative Effektmaß in der Subgruppenanalyse für Patienten ≥ 65 Jahre beeinflussen. In Abwesenheit einer biologischen Rationale kann daher von einem falsch positiven Effekt in der Subgruppenanalysen für Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre und nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation ausgegangen werden. Auch die EMA kommt im	Mortalität In der Studie MARIPOSA war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib, dessen Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird. Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. Für Personen < 65 Jahre zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Sie weisen darauf hin, dass ältere Patientinnen und Patienten weniger von der Therapie profitieren. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patienten-relevanten Endpunkten.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rahmen des Zulassungsverfahrens zu der Einschätzung, dass sich durch das Merkmal Alter keine konsistente Effektmodifikation ergibt. Die Bewertung des Zusatznutzen kann daher unabhängig vom Alter für die gesamte Population im Anwendungsgebiet vorgenommen werden. **2. Vorliegen des finalen Datenschnitts der Studie MARIPOSA vom 4. Dezember 2024** Der finale Datenschnitt der Studie MARIPOSA vom 4. Dezember 2024 wurde erstmals im Rahmen des jährlichen ELCC-Kongresses (26.-29. März 2025) vorgestellt (1). Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme reicht Johnson & Johnson den vollständigen finalen Datenschnitt für die Nutzenbewertung von Amivantamab und Lazertinib im gegenständlichen Anwendungsgebiet nach (2). Die finale Analyse der Studie MARIPOSA bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Amivantamab und Lazertinib gegenüber Osimertinib im Gesamtüberleben mit einem Hazard Ratio von 0,75 [0,61; 0,92], p= 0,0050. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,8 Monaten beträgt die mediane Überlebenszeit im Osimertinib-Arm 36,7 [33,4; 41,0] Monate und ist im Arm der Kombination aus Amivantamab und Lazertinib weiterhin nicht erreicht [42,9; NE]. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls im Interventionsarm liegt dabei bereits über der oberen Grenze des Konfidenzintervalls des Kontrollarms. Die Auswertungen zum Morbiditätsendpunkt „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ zeigen zudem, dass patientenrelevante lungenkarzinomspezifische Symptome im Median unter Amivantamab und Lazertinib um bis zu 14 Monate später auftreten als unter Osimertinib. Damit führt das Kombinationsregime zu einer	Für die Studie MARIPOSA liegen Daten des präspezifizierten Datenschnittes vom 11.08.2023 und des von der EMA im Rahmen der Zulassung angeforderten Datenschnittes vom 13.05.2024 vor. Die Analysen zum finalen Datenschnitt vom 04.12.2024 wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der finale Datenschnitt vom 04.12.2024 herangezogen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten und der Verträglichkeit werden vollständig berichtet und sind konsistent zu den im Dossier berichteten Analysen des EMA-Datenschnittes vom 13. Mai 2024. Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes unterstreichen die bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber dem bisherigen Therapiestandard Osimertinib. Es wird erwartet, dass durch das Kombinationsregime das Gesamtüberleben von Erstlinien-Patienten im fortgeschrittenen EGFR-mutierten Lungenkarzinom erstmals die 4-Jahres- Marke überschreiten wird. Die statistisch signifikante und deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens bestätigt den beträchtlichen Zusatznutzen von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib. **3. Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ für die Nutzenbewertung geeignet** Der Endpunkt „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ ist patientenrelevant und die Operationalisierung in der Studie MARIPOSA für die Nutzenbewertung geeignet. Mit der Stellungnahme werden weiterführende Informationen vorgelegt. Alle endpunktauslösenden, lungenkrebsbedingten Symptomereignisse sind für sich genommen patientenrelevant und aufgrund der Verknüpfung des Ereignisses mit einer therapeutischen Konsequenz von einer vergleichbaren Schwere. Die vorliegende	Symptomatische Progression Der Endpunkt ist zwar grundsätzlich patientenrelevant, jedoch ist er in der vorliegenden Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung geeignet. So liegen keine ausreichenden Informationen zur Relevanz der Einzelkomponente Symptomverschlechterung, die eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erfordern, vor. Zudem waren die Symptome, die als Ereignis in die Auswertung eingehen sollten, nicht prädefiniert. Somit bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der vorgelegten Endpunktdefinition.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Operationalisierung ist daher für die Nutzenbewertung geeignet. Für den Endpunkt „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ kann von einer hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden. I. **4. Eignung der Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten** Die Nutzenbewertung wurde durch das IQWiG ohne Einbezug der Ergebnisse aus den patientenberichteten Endpunkten vorgenommen. Mit der schriftlichen Stellungnahme werden die vom IQWiG angefragten Auswertungen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte nachgereicht. Die Aussagen der nachgereichten Analysen sind konsistent zu den im Dossier berichteten Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung. Die vorliegenden Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten sind für die Nutzenbewertung geeignet.	Der Endpunkt symptomatische Progression wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. In der Endpunktkategorie Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ, PGIS) und der Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) erhoben, wobei für die Endpunkte Diarrhö und Appetitverlust positive Effekte vorliegen. Insgesamt wird ein Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib abgeleitet. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) lässt sich insgesamt ein Nachteil aufgrund negativer Effekte bei den Endpunkten körperliche Funktion und Rollenfunktion feststellen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.13 S.I.58	**1. Keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter** **Zitat aus der Nutzenbewertung:** *„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."* *„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 ≥ 65 Jahre zeigen dagegen keine derartigen Überschneidungen, die Subgruppenergebnisse weisen dabei entgegengesetzte Effektrichtungen auf."* **<u>Anmerkung:</u>** Johnson & Johnson stellt im Folgenden dar, dass die signifikante Interaktion in einer Alterssubgruppe in der Studie MARIPOSA bei	Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem deutlichen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib. Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter". Für Personen < 65 Jahre zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib. Für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Subgruppenergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet. Sie weisen darauf hin, dass ältere Patientinnen und Patienten weniger von der Therapie profitieren. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patienten¬relevanten Endpunkten.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Betrachtung der gesamten Evidenz keinen konsistenten Effekt durch das Merkmal Alter auf die relativen Behandlungseffekte darstellt. Die folgenden Punkte werden bei der Diskussion der Inkonsistenz der Subgruppenergebnisse durch Johnson & Johnson berücksichtigt: 1. Gegenläufige Effekte sind nur in einer von drei verfügbaren Altersgrenzen zu beobachten. 2. Die Subgruppenergebnisse für Patienten ≥ 65 Jahre verbessern sich im zeitlichen Verlauf. 3. Untypischer Alterseffekt im Osimertinib-Kontrollarm. *1. Gegenläufige Effekte nur in einer von drei verfügbaren Altersgrenzen zu beobachten* Tabelle 1 zeigt, dass in den Subgruppenanalysen zum Alter, inkonsistente Ergebnisse über die verschiedenen Altersgruppen vorliegen. Die Ergebnisse der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und der Subgruppe Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) wurden bereits im Nutzendossiers berichtet. Die Ergebnisse der Subgruppe Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) werden im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zusätzlich nachgereicht. Tabelle 1: Subgruppenergebnisse zum Alter in der Studie MARIPOSA **Subgruppen-Größe**	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Subgruppe zum Gesamtüberleben</th><th>Amivantamab + Lazertinib</th><th>Osimertinib</th><th>Ergebnis finale Analyse</th><th>Interaktions-term</th></tr>
<tr><td>< 65</td><td>235</td><td>237</td><td>0,53 [0,40; 0,70]</td><td rowspan="2">0,003</td></tr>
<tr><td>>= 65</td><td>194</td><td>192</td><td>1,11 [0,84; 1,48]</td></tr>
<tr><td>< 70</td><td>320</td><td>310</td><td>0,72 [0,57, 0,91]</td><td rowspan="2">0,4238</td></tr>
<tr><td>>= 70</td><td>109</td><td>119</td><td>0,86 [0,59, 1,26]</td></tr>
<tr><td>< 75</td><td>378</td><td>376</td><td>0,75 [0,60; 0,93]</td><td rowspan="2">0,7924</td></tr>
<tr><td>>= 75</td><td>51</td><td>53</td><td>0,79 [0,47; 1,33]</td></tr>
</table>

Aufgrund eines signifikanten p-Interaktionswertes und gegenläufigen Effekten bei Betrachtung der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) im Gesamtüberleben leitet das IQWiG den Zusatznutzen getrennt und entlang der Altersgrenze von 65 Jahren ab.
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>Sowohl in der Subgruppe Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) als auch in der Subgruppe Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) liegen keine signifikanten Interaktionen vor und die Effekte in beiden Ausprägungen zur Betrachtung der älteren Patienten (≥ 70 Jahre und ≥ 75 Jahre) liegen jeweils unter 1 und sind damit gleichgerichtet zu den Effekten bei den jeweils jüngeren Patientinnen und Patienten. Das statistisch signifikant verlängerte Gesamtüberleben für Amivantamab und Lazertinib gegenüber Osimertinib für Patienten <75 Jahre zeigt, dass auch Patienten ≥ 65 Jahre von der Intervention profitieren.

2. Subgruppenergebnisse für Patienten ≥ 65 Jahre verbessern sich im zeitlichen Verlauf

Bei Betrachtung des Hazard Ratios für die Subgruppenergebnisse der Patienten ≥ 65 Jahre im zeitlichen Verlauf der Studie ist erkennbar, dass sich die Ergebnisse im Gesamtüberleben mit jedem Datenschnitt verbessern. Tabelle 2 zeigt die Hazard Ratios vom 1. Datenschnitt bis zum finalen Datenschnitt.

Tabelle 22: Verbesserung des Hazard Ratios für Patienten >=65 Jahre über die Zeit
<table><tr><th>Datenschnitt</th><th>HR für Patienten ≥ 65</th></tr><tr><td>1. Datenschnitt</td><td>1,29</td></tr><tr><td>EMA-Datenschnitt</td><td>1,18</td></tr></table></td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<table><tr><td>Finaler Datenschnitt</td><td>1,11</td></tr></table> Das IQWiG merkt an, dass sich bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben eine deutliche Trennung zugunsten des Interventionsarms erst im späteren Verlauf ergibt. Im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die EMA wurden die Ereignisse des Endpunktes Gesamtüberleben in den ersten 6 Monaten einzeln auf patientenindividueller Ebene betrachtet. Die Auflistung der Ereignisse kann dem Zusatzanalysedokument (3) entnommen werden. Innerhalb der ersten 6 Monate treten im Interventionsarm mehr Ereignisse bei Patienten zwischen 65 und 74 Jahren auf als im Kontrollarm. Dabei wurden im Interventionsarm nur in 3/18 Fällen ein Zusammenhang mit der jeweiligen Medikation dokumentiert. Für 5/18 Patienten wurde die Progression der Erkrankung als Ursache dokumentiert. Bei Betrachtung der Ereignisse in beiden Studienarmen fällt ein Ungleichgewicht in der Verteilung dieser Patienten zwischen den Altersgruppen auf. Im Interventionsarm treten alle der fünf Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Krankheitsprogression stehen, bei Patienten zwischen 65 und 74 Jahren auf. Im Kontrollarm gibt es nur einen solchen Fall in dieser Altersgruppe.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für weitere 5/18 Patienten sind Grad 5 Nebenwirkungen dokumentiert, die nicht im Zusammenhang stehend mit Amivantamab und Lazertinib eingestuft wurden. Dabei handelt es sich um Ereignisse, die für Patienten im Anwendungsgebiet bei fortschreitender Erkrankung typisch und nicht spezifisch für Amivantamab und Lazertinib sind. Vergleichbare Ereignisse sind auch im Kontrollarm dokumentiert. Das frühe Versterben infolge einer so stark fortschreitenden Grunderkrankung stellt grundsätzlich einen schwer vorherzusehenden Faktor dar. Die Verteilung dieser Ereignisse über die Behandlungsarme bzw. Altersgruppen kann einem Zufallseffekt unterliegen Des Weiteren wurden bei 5/18 Patienten zwischen 65 und 74 Jahren im Interventionsarm Ereignisse festgestellt, bei denen die Todesursache als „Plötzlicher Tod“ oder „Tod“ dokumentiert wurde. Für diese Patienten kann die endgültige Todesursache nicht aufgeklärt werden. Für die EMA bleibt die erhöhte Rate der frühen Ereignisse nach Prüfung der Daten auf patientenindividueller Ebene im Rahmen der Bewertung zu Tag 180 nicht vollständig aufgeklärt: „*The reason for the increased early death rate in the amivantamab + lazertinib arm remains unexplained*“	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Untypischer Alterseffekt im Osimertinib-Kontrollarm Neben der Betrachtung der verschiedenen Ergebnisse in den drei Subgruppenanalysen der Altersgruppen unter bzw. über 65, 70 und 75 Jahre sowie der Überprüfung der frühen Ereignisse im Interventionsarm, ist für die Bewertung des Effekts von Amivantamab und Lazertinib gegenüber der zVT auch die Betrachtung des Osimertinib- Arms in der Studie MARIPOSA von Bedeutung. Es ist für Osimertinib nicht bekannt, dass ältere Patienten stärker von einer Therapie profitieren als jüngere Patienten. Während davon ausgegangen werden kann, dass Patienten höheren Alters allein aufgrund ihres Alters früher versterben als jüngere Patienten, ist das mediane Gesamtüberleben von Osimertinib Patienten ≥ 65 Jahre in der Studie MARIPOSA länger als das der Patienten <65 Jahren und damit sogar länger als das mediane Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation im Osimertinib-Arm. Mit der Studie FLAURA-2 liegt eine weitere Studie im Anwendungsgebiet vor, die einen vergleichbaren Osimertinib-Kontrollarm untersucht. Tabelle 3 zeigt das mediane Gesamtüberleben in den Osimertinib-Kontrollarmen der Studien MARIPOSA und FLAURA-2 für die Patienten ≥ 65 Jahre im Vergleich zur Gesamtpopulation.	

Tabelle 33: Vergleich der Osimertinib Arme in MARIPOSA und FLAURA-2

Subgruppe zum Gesamtüberleben	Medianes Gesamtüberleben im Osimertinib Arm	
	MARIPOSA	**FLAURA-2**
Gesamtpopulation	36,7 Monate	36,7 Monate
≥ 65 Jahre	37,7 Monate	34,7 Monate

Beim Vergleich der Osimertinib-Kontrollarme, deren medianes Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation identisch ist, wird ersichtlich, dass Patienten ≥ 65 Jahre im Osimertinib-Arm der Studie MARIPOSA relativ zur gleichen Patientengruppe in der Studie FLAURA-2 aber auch relativ zur Gesamtpopulation gesehen ein längeres medianes Gesamtüberleben haben. Bei dem Vergleich von Amivantamab und Lazertinib gegenüber Osimertinib in Patienten ≥ 65 Jahre in der Studie MARIPOSA kann diese Tatsache den betrachtete relativen Behandlungseffekt in den Subgruppenanalyse beeinflussen.

Da die Studien MARIPOSA und FLAURA-2 widersprüchliche Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben bei einer Altersgrenze von 65 Jahren aufweisen, unterstützt die Subgruppenanalyse in der Studie MARIPOSA keine tatsächlich vorliegende Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Schlussfolgerung der EMA im Zulassungsverfahren

Zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wurde durch die EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses ein Daten-Update zum Gesamtüberleben angefordert. Mit dem Vorliegen des EMA-Datenschnittes, in dem das Ergebnis zum Gesamtüberleben erstmals eine obere Grenze des Konfidenzintervalls < 1 aufweist, bewertet die EMA das Nutzen-Risiko-Verhältnis für alle Patienten, unabhängig vom Alter, als positiv und belegt. Zum Alter äußert sich die EMA wie folgt:

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„The Applicant has provided the requested Forest plots. All point estimates favored treatment with amivantamab+lazertinib versus osimertinib except for the age group ≥65 years of age. However, the same trend was not observed when dividing into subgroups of above or below 75 years of age. Thus, age does not seem to be a consistent effect modifier.“ Im Rahmen des finalen, publizierten EPAR werden die Themen durch die EMA nicht noch einmal aufgegriffen. Die Fachinformation zu Amivantamab führt zudem auf: *„Es liegen begrenzt klinische Daten für Amivantamab bei Patienten ab 75 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt wurde kein Unterschied hinsichtlich der Sicherheit zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und Patienten < 65 Jahren festgestellt*.“ (4) *Zusammenfassung aus Sicht von Johnson & Johnson* Die Gesamtschau auf die Evidenz aus der Studie MARIPOSA zeigt keinen konsistenten Effekt durch das Merkmal Alter auf die relative Wirksamkeit der Kombination aus Amivantamab und Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. In Abwesenheit einer biologischen Rationale kann daher von einem falsch positiven Effekt in der Subgruppenanalysen für Patienten < 65	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Jahre und ≥ 65 Jahre und nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation ausgegangen werden. Auch andere Studien bei NSCLC-Patienten mit Amivantamab in Kombination mit Chemotherapien (MARIPOSA-2, PAPILLON) oder Lazertinib (PALOMA-3) geben keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. **Vorgeschlagene Änderung** Durch das Merkmal Alter ergibt sich in den Ergebnissen der Studie MARIPOSA keine konsistente Effektmodifikation. Die Bewertung des Zusatznutzen kann daher unabhängig vom Alter für die gesamte Population im Anwendungsgebiet vorgenommen werden.	
S.I.23	**2. Vorliegen des finalen Datenschnitts der Studie MARIPOSA vom 4. Dezember 2024** **Zitat aus der Nutzenbewertung:** *„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.“* **Anmerkung:** Die nach Dossierabfassung verfügbar gewordenen Analysen zum finalen Datenschnitt der Studie MARIPOSA vom 04.12.2024 werden	Für die Studie MARIPOSA liegen Daten des präspezifizierten Datenschnittes vom 11.08.2023 und des von der EMA im Rahmen der Zulassung angeforderten Datenschnittes vom 13.05.2024 vor. Die Analysen zum finalen Datenschnitt vom 04.12.2024 wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der finale Datenschnitt vom 04.12.2024 herangezogen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

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

im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme für die Nutzenbewertung von Amivantamab und Lazertinib vollständig eingereicht (2).

Tabelle 4 zeigt die Zusammenfassung der nutzenbewertungsrelevanten Ergebnisse aus dem finalen Datenschnitt der Studie MARIPOSA.

Tabelle 4: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie MARIPOSA

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in der Studie MARIPOSA (Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vs. Osimertinib)
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert zum Finaler Datenschnitt (04.12.2024) [a]
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**
Mortalität
Gesamtüberleben
Median: NA vs. 36,73 Monate; HR=0,75 [0,61; 0,92]; p=0,0050
Morbidität
Zeit bis zur symptomatischen Progression

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Median: NA vs. NA; HR=0,61 [0,48; 0,79]; p=0,0001 6. 25% Quantil: 34,5 vs. 16,7 Monate	
	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	
	Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Appetitverlust RR=0,66 [0,47; 0,93]; p=0,0165 Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Appetitverlust HR=0,63 [0,44; 0,92]; p=0,0165 Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Diarrhoe RR=0,43 [0,30; 0,72]; p=0,0007 Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Diarrhoe HR=0,43 [0,27; 0,69]; p=0,0004	
	NSCLC-SAQ	
	Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 0,6: Appetitverlust RR=0,70 [0,53; 0,92]; p=0,0119 Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≥ Schwellenwert 0,6: Appetitverlust HR=0,66 [0,48; 0,90]; p=0,0084	
	EQ-5D VAS	
	Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.	
	PGIS	
	Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	

	EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen		
	Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Physische Funktion RR=1,46 [1,11; 1,92]; p=0,0067 Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Physische Funktion HR=1,55 [1,14; 2,12]; p=0,0054 Bestätigte Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Rollenfunktion RR=1,42 [1,11; 1,82]; p=0,0052 Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10: Rollenfunktion HR=1,50 [1,13; 1,99]; p=0,0052		
	Sicherheit und Verträglichkeit		
	Jegliche UE		
	RR=1,00 [1,00; 1,01]; p=0,1574		
	Schwere UE (CTCAE-Grad >=3)		
	RR=1,53 [1,38; 1,70]; p<0,0001		
	Schwerwiegende UE		
	RR=1,34 [1,17; 1,54]; p<0,0001		
	UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen		
	RR: 2,59 [2,03; 3,29]; p<0,0001		
	UE, die zum Abbruch aller Komponenten der Studienmedikation führen		
	RR=1,06 [0,79; 1,43]; p=0,6992		
	UE von besonderem Interesse		
	Infusionsbedingte Reaktionen (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)		

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Venöse thromboembolische Ereignisse 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 Hautausschlag Schwere UE (Grad ≥3): RR: 31,33 [11,63; 84,44]; 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. **Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT** SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Schwere UE (Grad ≥3) RR: 19,24 [9,10; 40,71]; p<0,0001 Schwerwiegende UE: 3,6% vs. 0% (15/421 vs. 0/428) PT Ausschlag, Schwere UE (Grad ≥3) RR: 24,88 [7,87;78,73]; p<0,0001 PT Dermatitis akneiform, Schwere UE (Grad ≥3) 8,8% vs. 0% (37/421 vs. 0/428)	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen Schwere UE (Grad ≥3) RR: 1,75 [1,99; 3,80]; p<0,0001 Schwerwiegende UE: RR: 1,57 [1,11; 2,24]; p=0,0116 PT Paronychie, Schwere UE (Grad ≥3) RR: 24,71 [6,11; 99,96]; p<0,0001 SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT Lungenembolie Schwere UE (Grad ≥3) RR: 3,09 [1,62; 5,88]; p=0,0006 Schwerwiegende UE: RR: 2,52 [1,26; 5,04]; p=0,0090 PT Dyspnoe, Schwere UE (Grad ≥3) RR: 0,43 [0,19; 0,97]; p=0,0420 SOC Untersuchungen Schwere UE (Grad ≥3) RR: 1,57 [1,09; 2,26]; p=0,0145 PT Alaninaminotransferase erhöht, Schwere UE (Grad ≥3) RR: 3,60 [1,67; 7,79]; p=0,0011 SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Schwere UE (Grad ≥3) RR: 2,03 [1,35; 3,04]; p=0,0007 PT Hypoalbuminämie, Schwere UE (Grad ≥3) 6,2% vs. 0% (26/421 vs. 0/428)	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PT Hypokaliämie, Schwere UE (Grad ≥3) RR: 5,30 [1,57; 17,86]; p=0,0071 PT Hypokalzämie, Schwere UE (Grad ≥3) 2,6% vs. 0% (11/421 vs. 0/428) SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Schwere UE (Grad ≥3) RR: 3,74 [2,06;6,79]; p<0,0001 Schwerwiegende UE: RR: 2,03 [1,13; 3,65]; p=0,0176 PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (nur im Interventionsarm gemessen), Schwere UE (Grad ≥3) 6,4% vs. 0% (27/421 vs. 0/428) SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Schwere UE (Grad ≥3) RR: 2,21 [1,30; 3,74]; p=0,0032 Schwerwiegende UE: RR: 2,31 [1,19; 4,51]; p=0,0139 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Schwere UE (Grad ≥3) RR: 1,85 [1,12; 3,05]; p=0,0170 Schwerwiegende UE RR: 2,43 [1,17; 5,06]; p=0,0172	

	SOC Gefäßerkrankungen Schwere UE (Grad ≥3) RR: 1,73 [1,01; 2,96]; p=0,0444 Schwerwiegende UE: RR: 2,68 [1,26; 5,69]; p=0,0103 PT Tiefe Venenthrombose Schwere UE (Grad ≥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 Neben den Auswertungen zum finalen Datenschnitt der Studie MARIPOSA wurde nach Dossierabfassung auch für das verbesserte Therapiemanagement von Amivantamab und Lazertinib neue Evidenz aus der Studie COCOON zum Hautmanagement unter Amivantamab verfügbar (9). Eine ausführliche Darstellung dieser neuen Ergebnisse wurde bereits im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zu Amivantamab mit Vorgangsnummer D-1160 vorgenommen und kann unter Punkt 10 dieser Stellungnahme ebenfalls eingesehen werden. Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes zum Gesamtüberleben unterstreichen die bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber dem bisherigen Therapiestandard Osimertinib.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In den Nutzenkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit bestätigen die Ergebnisse des finalen Datenschnitts die Aussagen der Auswertungen des EMA-Datenschnitts im Dossier. Zusammen mit der bereits verfügbaren Evidenz aus den Studien SKIPPirr und PALOMA-3 bestätigen die neu veröffentlichten Ergebnisse zum verbesserten Hautmanagement (Studie COCOON), dass das Verträglichkeitsprofil des effektiveren, jedoch auch gleichzeitig intensiveren Behandlungsregimes aus Amivantamab und Lazertinib durch den Einsatz der empfohlenen Maßnahmen zum Therapiemanagement besser gehandhabt und in der klinischen Praxis etabliert werden kann. Insgesamt bestätigt die Evidenz zum finalen Datenschnitt der Studie MARIPOSA, dass in der Gesamtschau 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 kann. 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	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit einem hohen, bisher ungedeckten medizinischen Bedarf an einer hocheffektiven, lebensverlängernden und symptomkontrollierenden Behandlung.	
I.36f	**3. Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ für die Nutzenbewertung geeignet** **Zitat aus der Nutzenbewertung:** *„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.*	Symptomatische Progression Der Endpunkt ist zwar grundsätzlich patientenrelevant, jedoch ist er in der vorliegenden Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung geeignet. So liegen keine ausreichenden Informationen zur Relevanz der Einzelkomponente Symptomverschlechterung, die eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erfordern, vor. Zudem waren die Symptome, die als Ereignis in die Auswertung eingehen sollten, nicht prädefiniert. Somit bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der vorgelegten Endpunktdefinition. Der Endpunkt symptomatische Progression wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[…] *„Zur Bewertung ist eine genaue Auflistung erforderlich, welche Ereignisse tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingehen."* *„Darüber hinaus ist, wie bereits in vorangegangen 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."* **<u>Anmerkung:</u>** In der Studie MARIPOSA wurde die symptomatische Progression auf Basis der symptomatischen lungenkrebsbedingten Ereignisse festgestellt, die eine Intervention zur Kontrolle der Symptomatik oder eine Anpassung der systemischen Krebstherapie erfordern. Die im eCRF als UE-Einträge bzw. nach der UE-Erhebungsphase als klinische Ereignisse dokumentierten lungenkrebsbedingten Symptome sind die Ereignisse, die in die Auswertung der Einzelkomponenten und in die Auswertung des kombinierten Endpunktes eingehen. Ein Ereignis in der Kaplan-Meier-Auswertung ist also das dokumentierte Symptom selbst.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine vollständige Auflistung der tatsächlich in den kombinierten Endpunkt eingeflossenen Symptome kann Tabelle 11 im Anhang-Dokument der Stellungnahme entnommen werden (2). Die dokumentierten lungenkrebsbedingten Symptome sind hier insbesondere tumorbedingtem Schmerz und einer fortschreitenden, metastasierenden Erkrankung in der Lunge und im Hirn sowie systemischen Auswirkungen des Tumors zuzuschreiben. Alle endpunktauslösenden, lungenkrebsbedingten Symptomereignisse sind für sich genommen patientenrelevant und von einer vergleichbaren Schwere. Mit der in der Studie MARIPOSA implementierten Verknüpfung von Symptomatik mit der Anpassung bzw. Initiierung einer Therapie ist eine Relevanzschwelle definiert, nach der ein symptomatisches Progressionsereignis nur dann in die Auswertung eingeht, sofern die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert. Damit ist sichergestellt, dass alle auswertungsrelevanten symptomatischen Ereignisse von einer vergleichbaren Schwere sind. Tabelle 12 im Anhang-Dokument (2) zeigt, wie viele der in den kombinierten Endpunkt eingeflossenen Symptome in Verbindung mit einer Anpassung der systemischen Krebstherapie standen (Komponente 1) und wie viele eine klinische Intervention zur Kontrolle der Symptomatik erforderten (Komponente 2).	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie durch das IQWiG hervorgehoben, war dieses Vorgehen unter Berücksichtigung einer Relevanzschwelle bereits Grundlage vorangegangener Nutzenbewertungen, in denen die Patientenrelevanz und Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde (5, 6). Insgesamt ist festzuhalten, dass der Endpunkt „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ auch in der Studie MARIPOSA eindeutig patientenrelevante Ereignisse erfasst und die vorliegende Operationalisierung für die Nutzenbewertung geeignet ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Mit der Stellungnahme werden die durch das IQWiG beschriebenen weiterführenden Informationen vorgelegt, sodass für den Endpunkt „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ von einer hohen Aussagesicherheit ausgegangen werden kann. Der Endpunkt „Zeit bis zur symptomatischen Progression“ aus der Studie MARIPOSA ist damit für die Nutzenbewertung geeignet und sollte aus Sicht von Johnson & Johnson für die Ableitung eines Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib herangezogen werden.	
	4. Eignung der Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten **Zitat aus der Nutzenbewertung:**	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.37f	*„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.* **Anmerkung** Das IQWiG bestätigt, dass die Betrachtung einer dauerhaften Verschlechterung grundsätzlich sinnvoll und für den Patienten von höherer Relevanz ist und somit in der vorliegenden Therapiesituation als relevante Auswertung betrachtet werden kann. Um neben den Anteilen auch Aussagen über den Zeitraum bis zu einer dauerhaften Verschlechterung treffen zu können, merkt das	<u>Morbidität</u> *Symptomatik* *EORTC QLQ-C30* Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MARIPOSA mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die im Dossier vorgelegte Auswertung der Ereignisanteile war nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden mit der Stellungnahme Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung eingereicht, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden. Für die Endpunkte Diarrhö und Appetitverlust liegen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vor. Für die weiteren Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Verstopfung und Schlaflosigkeit wurden keine Unterschiede festgestellt. *NSCLC-SAQ* Die im Dossier vorgelegte Auswertung der Ereignisanteile war nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden mit der Stellungnahme Ereigniszeitanalysen

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>IQWiG an, dass Analysen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ erforderlich sind.

Um zusätzlich zu den Patientenanteilen, die eine dauerhafte Verschlechterung erfahren, auch Aussagen über den Zeitraum bis zu einer dauerhaften Verschlechterung treffen zu können, reicht Johnson und Johnson die durch das IQWiG geforderten Analysen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ im Rahmen des vollständigen finalen Datenschnittes der Studie MARIPOSA nach (2). Analog zur initialen Dossiereinreichung werden auch die Analysen zur dauerhaften und erstmaligen Verschlechterung im Rahmen der Zusatzanalysen zur Verfügung gestellt (3).

Die Aussagen der Ergebnisse der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ sind konsistent zu denen bei Betrachtung der Anteile im Rahmen der Analysen zur „dauerhaften Verschlechterung“. Tabelle 5 zeigt die statistisch signifikanten Ergebnisse aus den patientenberichteten Endpunkten des finalen Datenschnitts der Studie MARIPOSA in den Kategorien der Morbidität und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 5: Abgleich der Auswertungen der statistisch signifikanten Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zum finalen Datenschnitt der Studie MARIPOSA
<table>
<tr><th colspan="2">Statistisch signifikante Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zum finalen Datenschnitt der Studie MARIPOSA</th></tr>
<tr><th>Bestätigte Verschlechterung (Relatives Risiko)</th><th>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</th></tr>
</table>
</td><td>zur bestätigten Verschlechterung eingereicht, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

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

PGIS

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

Gesundheitszustand

EQ-5D, Visuelle Analogskala

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

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

<u>Lebensqualität</u></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>(Hazard Ratio)</th></tr>
<tr><td colspan="2">Morbidität</td></tr>
<tr><td colspan="2">Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 und NSCLC-SAQ)</td></tr>
<tr><td>RR=0,66 [0,47; 0,93]; p=0,0165</td><td>HR=0,63 [0,44; 0,92]; p=0,0165</td></tr>
<tr><td>RR=0,70 [0,53; 0,92]; p=0,0119</td><td>HR=0,66 [0,48; 0,90]; p=0,0084</td></tr>
<tr><td colspan="2">Diarrhoe (EORTC QLQ-C30)</td></tr>
<tr><td>RR=0,43 [0,30; 0,72]; p=0,0007</td><td>HR=0,43 [0,27; 0,69]; p=0,0004</td></tr>
<tr><td colspan="2">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td></tr>
<tr><td colspan="2">Physische Funktion (EORTC QLQ-C30)</td></tr>
<tr><td>RR=1,46 [1,11; 1,92]; p=0,0067</td><td>HR=1,55 [1,14; 2,12]; p=0,0054</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30)</td></tr>
<tr><td>RR=1,42 [1,11; 1,82]; p=0,0052</td><td>HR=1,50 [1,13; 1,99]; p=0,0052</td></tr>
</table>

Im Rahmen des Nutzenbewertungsdossiers hat Johnson & Johnson auf Grund der vergleichbaren medianen Behandlungsdauern sowie der über alle Endpunkte hinreichend vergleichbaren medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen binäre Effektschätzer für die Endpunkte der patientenberichteten Endpunkte und der Verträglichkeit berichtet. Analysen zur dauerhaften Verschlechterung wurden in Modul 4 des Nutzendossiers berichtet. Analysen zur erstmaligen Verschlechterung wurden als Teil der Zusatzanalysen zur Verfügung gestellt.</td><td>EORTC QLQ-C30

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

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

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

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

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Trotz des durch das offene Studiendesign erhöhten Verzerrungspotenzials unterstreicht Johnson & Johnson den grundsätzlichen Wert der in der Studie MARIPOSA erhobenen patientenberichteten Endpunkte für die gegenständliche Nutzenbewertung und die Ableitung eines Zusatznutzens. Im Rahmen der Studienplanung wurde für die patientenberichteten Endpunkte sogar eine Erhebung über den Abbruch der Studienmedikation hinaus geplant. Diese Priorisierung von patientenberichteten Endpunkten in der Studienplanung wurde auch durch das IQWiG positiv hervorgehoben. Aus Sicht von Johnson & Johnson liefern bereits die im Nutzendossier aufgeführten Analysen zur dauerhaften Verschlechterung relevante Erkenntnisse zu den patientenberichteten Endpunkten, die zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Auswertungen zur (Zeit bis zur) dauerhaften Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte können zur Ableitung des Zusatznutzens in den Kategorien der Morbidität und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 14	**5. Relevanz der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patienten ≥ 65 Jahre** **B.** **Zitat aus der Nutzenbewertung:** *„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*." **Anmerkung** Das IQWiG führt an, dass für Patienten ≥ 65 Jahre nur negative Effekte vorliegen und dass dabei die nicht-Berücksichtigung der Daten aus den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Gesamtabwägung nicht maßgeblich sind. Im Gegensatz zur Aussage des IQWiG zeigen sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib statistisch signifikante patientenrelevante Vorteile	Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem deutlichen Vorteil für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib. Dabei zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter". Für Personen < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem Vorteil und für Personen ≥ 65 Jahre zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Diese Ergebnisse werden als ein relevantes Ergebnis betrachtet. Sie weisen darauf hin, dass ältere Patientinnen und Patienten weniger von der Therapie profitieren. Jedoch werden sie nicht als hinreichend angesehen, um in der Gesamtbewertung getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Darüber hinaus zeigt sich die Effektmodifikation nicht bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten. In der Endpunktkategorie Morbidität wurde die Symptomatik (EORTC QLQ-C30, NSCLC-SAQ, PGIS) und der Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) erhoben. Insgesamt ergibt sich ein Vorteil. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird insgesamt ein Nachteil festgestellt. Bei den Nebenwirkungen liegen hinsichtlich der Endpunkte SUE, schwere UE und Therapie-abbrüche aufgrund UE sowie im Detail bei

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Osimertinib auch für Patienten ≥ 65 Jahre: Für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression sind die Effektschätzer in beiden Ausprägungen der Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) kleiner als 1. Bei den statistisch signifikanten Vorteilen in den patientenberichteten Skalen „Appetitverlust“ und „Diarrhoe“ liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre vor. **Vorgeschlagene Änderung** Auch für Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber liegen positive Effekte vor. Die Ableitung des Zusatznutzens kann in Abwesenheit einer konsistenten Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben (s. Punkt 1 der schriftlichen SN) anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation vorgenommen werden. Die Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind für die Gesamtabwägung des Zusatznutzens dabei maßgeblich und sollten zur Nutzenbewertung herangezogen werden.	dem spezifischen UE „venöses thromboembolisches Ereignis“ und weiteren spezifischen UE Nachteile für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vor. In der Kategorie Nebenwirkungen sind somit insgesamt deutliche Nachteile festzustellen. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten stehen dem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben deutliche Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Weitere Vorteile liegen in der Endpunktkategorie Morbidität vor und weitere Nachteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der G-BA kommt daher in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass ein geringer Zusatznutzen für Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vorliegt.
I. 39, I.43	**6. Vollständige Erfassung und Auswertung der unerwünschten infusionsbedingten Reaktionen (IRR)** **Zitat aus der Nutzenbewertung:**	 <u>Nebenwirkungen</u> *Spezifische UE*

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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).* *[…]* *Zusätzlich ist zu kritisieren, dass für die Einschätzung der Prüfärztinnen 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*	*Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion* Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen keine geeigneten Daten vor. *Venöses thromboembolisches Ereignis (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)* Für die Endpunkte „venöses thromboembolisches Ereignis“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib vor.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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). *[…]* *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).“* **<u>Anmerkung</u>** Da die Patienten, die ein oder mehrere Symptome als infusionsbezogene Reaktion erfahren haben, durch die PT „IRR“ und den entsprechenden Schweregrad des IRR in die Gesamtraten und Auswertungen nach SOC und PT der jeglichen UE, schweren UE, schwerwiegenden UE sowie UE, die zum Abbruch einer oder aller Komponenten der Studienmedikation eingehen, liegt keine Verzerrung der beobachteten Effekte vor. Die Erfassung und Auswertung der infusionsbedingten Reaktionen wurde für die Studie MARIPOSA entlang der im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan präspezifizierten Auswertungsmethodik vorgenommen. Die präspezifizierte Auswertungsmethodik ist dabei	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Einklang mit der Rückmeldung von Zulassungsbehörden zur besseren Charakterisierung der unter intravenösem Amivantamab auftretenden IRR. Bei der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen werden Ereignisse grundsätzlich im Rahmen des medizinischen Kontextes dokumentiert und berichtet. Daher ist es relevant, Symptome bestimmter übergeordneter Diagnosen wie im Fall der IRR von anderen im Studienverlauf auftretenden, nicht-infusionsbezogenen Ereignissen trennen zu können, um das Sicherheitsprofil genauer charakterisieren zu können und den medizinischen Kontext zu berücksichtigen. So unterscheidet sich ein kurzfristiges Fieber, das im medizinischen Kontext einer IRR auftritt, von einem nicht-infusionsbezogenen Fieber, welches beispielsweise im Rahmen einer Pneumonie auftreten kann. Die Betrachtung von Symptomen, losgelöst aus ihrem medizinischen Kontext erlaubt keinen aussagekräftigen Vergleich. Im Studienprotokoll wurde dazu im Einklang mit den Dokumentationsleitlinien des *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* festgelegt, dass bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Symptome, die einer einzigen Diagnose untergeordnet werden können, zum Beispiel „Husten, eine laufende Nase und Halsschmerzen“, direkt die übergeordnete Diagnose, in diesem	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beispiel „obere Atemwegsinfektion“, als MedDRA Term für die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse ausgewählt werden sollte (7). Die Dokumentation und Berichterstattung für infusionsbedingte Reaktionen folgen hier demselben Prinzip (7, 8). Demensprechend wurden infusionsbedingte Reaktionen im Interventionsarm der Studie MARIPOSA unter dem nach dem gemäß MedDRA definierten PT „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ (Infusion related reaction, IRR) erfasst und im Rahmen der Auswertung der unerwünschten Ereignisse entsprechend der präspezifizierten Auswertungsmethodik als PT „IRR“ unter Berücksichtigung des jeweiligen Schweregrades sowie in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ berichtet. Den Prüfärzten wurde vorgegeben, bei Auftreten eines infusionsbezogenen Ereignisses das Feld „Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse“ anzukreuzen, welches im Weiteren eine Dokumentation von Symptomen erfordert. Wie durch das IQWiG beschrieben, erfolgte dadurch in der Studie MARIPOSA ergänzend eine vollständige Dokumentation der jeweiligen Symptome der auftretenden Infusionsreaktion, wie zum Beispiel Fieber oder Schüttelfrost, um die infusionsbedingten Ereignisse selbst besser charakterisieren zu können.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Studienprotokoll der Studie MARIPOSA beschreibt den Prüfärzten die bekannten, unter Amivantamab innerhalb der ersten 90 Minuten nach der ersten Infusion zu erwartenden infusionsbedingten Reaktionen auf Seite 63 im Abschnitt „6.6.3.1 Infusionsbedingte Reaktionen“ wie folgt: „2) Zu erwartende Symptome (unter anderem Schüttelfrost, Atemnot, Beschwerden in der Brust, Fieber und Hitzewallungen)” (8). Damit werden den Prüfärzten Kriterien vorgegeben, um infusionsbedingte Reaktionen als solche zu identifizieren. Tabelle 33 im Anhang zur schriftlichen Stellungnahme (2) zeigt die Aufschlüsselung der dokumentierten zugrundeliegenden einzelnen Symptome der infusionsbedingten Reaktionen für den finalen Datenschnitt der Studie MARIPOSA. Während die nicht-infusionsbezogenen, im weiteren Studienverlauf auftretenden unerwünschten Ereignisse davon unberührt bleiben, zeigen die Ergebnisse der Studie SKIPPirr, dass die im Rahmen von IRR auftretende Symptomatik im Fall der intravenösen Gabe von Amivantamab effektiv durch den Einsatz von prophylaktischem oralen Dexamethason verringert werden kann (von 65,1% in der Studie MARIPOSA auf 22,5%) (9).	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die nach MedDRA-Systematik präspezifizierten Auswertungen zur Verträglichkeit der Studie MARIPOSA weisen keine Mängel auf und erfüllen die Vorgaben der Nutzenbewertung. Dabei erlauben sie eine differenzierte Analyse und Betrachtung aller aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter besonderer Berücksichtigung der Relevanz von infusionsbezogenen Ereignissen für Patienten und Behandler. Die Auswertungen zur Verträglichkeit sind vollständig interpretierbar und für die Nutzenbewertung von Amivantamab und Lazertinib geeignet.	
I.10 I.11	**7. Übertragbarkeit der Studie MARIPOSA auf den deutschen Versorgungskontext** **Zitat aus der Nutzenbewertung:** *„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 Antikoagulanzien nur während der ersten 4 Monate der Behandlung mit Amivantamab + Lazertinib erfolgen. Die Fachinformationen begrenzen die Dauer der Antikoagulation jedoch nicht*." und *„Aufgrund der im Interventionsarm unzureichend eingesetzten prophylaktischen Begleitbehandlung mit Antikoagulanzien zur*	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie MARIPOSA vor. In dieser RCT wurde Amivantamab in Kombination mit Lazertinib gegenüber Osimertinib verglichen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vermeidung von VTEs bleibt für die Ergebnisse der Studie MARIPOSA unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.“ **<u>Anmerkung</u>** Das IQWiG leitet im Rahmen der Nutzenbewertung ab, dass der unzureichende Einsatz von prophylaktischer Antikoagulation zur Vermeidung von Venösen Thromboembolischen Ereignisse (VTE) im Interventionsarm der Studie MARIPOSA potenziell die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext beeinträchtigen könnte. Das IQWiG merkt dabei korrekterweise an, dass zum Zeitpunkt des Beginns der Durchführung der Studie MARIPOSA für die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib noch keine Empfehlung für eine prophylaktische Antikoagulation ausgesprochen wurde. Im Rahmen einer protokollspezifizierten Futility-Analyse überprüfte das IDMC die unverblindeten Sicherheitsdaten am 20.07.2022. Dabei wurde unter anderem die Empfehlung für zusätzliche prophylaktische Maßnahmen ausgesprochen, um einen beobachteten Anstieg der VTE-Ereignisse im Arm der Kombination aus Amivantamab und Lazertinib zu mildern, der sich hauptsächlich innerhalb der ersten vier Monate nach Therapiebeginn zeigte.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit dem Inkrafttreten von Amendment 3 zum Studienprotokoll vom 22.08.2022 wurden spezifische Änderungen implementiert, die darauf abzielten, das Bewusstsein für die erhöhte Inzidenz von VTE-Ereignissen in den ersten vier Monaten der Amivantamab und Lazertinib Therapie zu schärfen, die Maßnahmen zur Überwachung dieser Ereignisse zu verbessern und die Datenerfassung hinsichtlich behandlungsbedingter VTE-Ereignisse zu optimieren. Die Prüfärzte sollten zudem Studienteilnehmer während der gesamten Studiendauer engmaschig auf Anzeichen und Symptome von VTE-Ereignissen, insbesondere Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen, überwachen. Zum Zeitpunkt der mit Amendment 3 ausgesprochenen Empfehlungen war die Rekrutierung der Patienten in der Studie MARIPOSA bereits vollständig abgeschlossen. Wie durch das IQWiG beschrieben, konnte in den ersten 2 Jahren der Studie keine prophylaktische Antikoagulation im Interventionsarm erfolgen, da das erhöhte Auftreten von VTE erst im Rahmen dieses Zeitraums erstmals detektiert wurde. Die generelle Empfehlung für eine prophylaktische Antikoagulation wurde erst innerhalb der finalen Fachinformation mit der Zulassung von Amivantamab am 20.12.2024 ausgesprochen und lag somit zum Start der Studie MARIPOSA noch nicht vor.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Umsetzung der prophylaktischen Maßnahmen in der deutschen Versorgungspraxis erlauben eine Reduktion von VTE-Ereignissen und damit ein verbessertes Sicherheitsprofil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib. Die Studie PALOMA-3 zeigt, dass die erhöhte Rate an VTE unter intravenösem Amivantamab und Lazertinib durch den Einsatz von prophylaktischer Antikoagulation effektiv um mehr als die Hälfte verringert werden kann (26% bei Patienten ohne VTE-Prophylaxe vs. 12% bei Patienten mit VTE-Prophylaxe). Unter der subkutanen Gabe von Amivantamab kann das Auftreten von VTE mit prophylaktischer Antikoagulation zusätzlich auf 7% verringert werden (10). Aus Sicht von Johnson & Johnson bedingt die erst nach Aussprache der Empfehlung erfolgte Implementierung der prophylaktischen Maßnahmen in der Studie MARIPOSA eine konservative Datengrundlage mit einer Verzerrung zuungunsten der Intervention. In der klinischen Praxis ist ein verbessertes Sicherheitsprofil von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zu erwarten. Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse der Studie MARIPOSA sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Für die Rate, der unter Amivantamab und Lazertinib in der Studie MARIPOSA auftretenden VTE ist zu erwarten, dass diese in der Versorgungsrealität unter	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einsatz der prophylaktischen Antikoagulation deutlich niedriger ausfällt und somit das Sicherheitsprofil im Vergleich zu den Ergebnissen in der Studie MARIPOSA in der Versorgungsrealität verbessert ist.	
I. 40	**8. Erfassung der unerwünschten Ereignisse zu VTE** **Zitat aus der Nutzenbewertung:** *„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.“* **<u>Anmerkung</u>** In das UE von spezifischem Interesse „VTE“ fließen alle Ereignisse ein, die einem PT zugeordnet sind, welches in der Standardised MedDRA Query (SMQ) „*Embolic and thrombotic events*“ enthalten	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ist. Eine Liste über die in dieser SMQ enthaltenen PT findet sich im Anhang in Tabelle 34 (2). Dabei werden sowohl vor als auch nach dem Amendment 3 des Studienprotokolls erhobene Ereignisse für die Auswertung berücksichtigt. Vorgeschlagene Änderung: Die Dokumentation, der in der Studie MARIPOSA auftretenden VTE-Ereignisse, erfolgte gemäß der beschriebenen prädefinierten SMQ und die Auswertungen umfassen alle im Studienverlauf eingetretenen Ereignisse.	
I.22	**9. Klarstellungen zu Angaben im Kontext der Studienplanung** **Zitat aus der Nutzenbewertung:** *„Ob ein Wechsel zwischen den Studienamen 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.“* **<u>Anmerkung</u>** In der Studie MARIPOSA war ein Wechsel zwischen den Studienarmen nach Krankheitsprogression nicht vorgesehen. Nach Krankheitsprogression war es für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm somit im Rahmen der Studie nicht möglich, auf Amivantamab und Lazertinib umgestellt zu werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

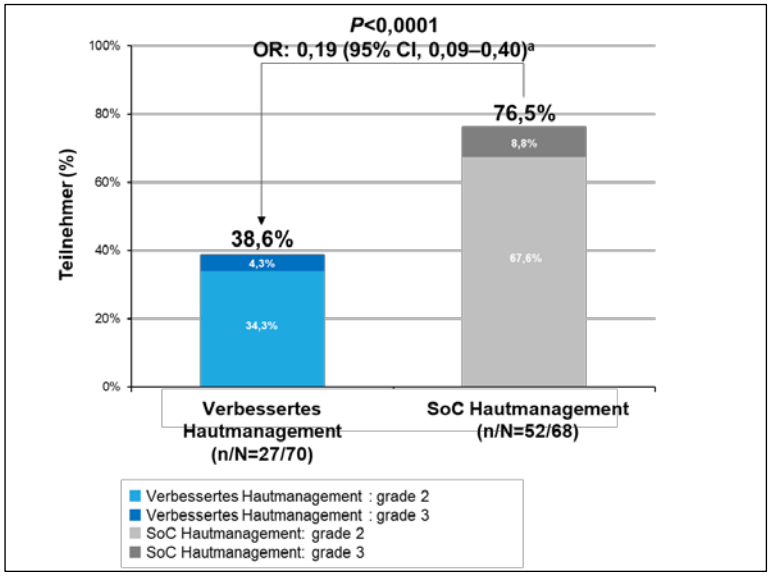
Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	10. Neue Evidenz zum verbesserten Hautmanagement unter Amivantamab **<u>Anmerkung</u>** Wie bereits im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zu Amivantamab mit Vorgangsnummer D-1160 beschrieben, liegen für das verbesserte Hautmanagement unter Amivantamab inzwischen erste Ergebnisse aus der klinischen Studie COCOON vor (9). Im Rahmen der Studie COCOON wurden Maßnahmen zum erweiterten dermatologischen Therapiemanagement zum Umgang mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib untersucht. Das in der COCOON Studie untersuchte Regime umfasst prophylaktische orale Antibiotika, eine nicht komedogene Feuchtigkeitscreme, eine topische Antibiotika Lotion sowie eine antibakterielle Waschlotion und wurde bereits in die Fachinformation von Amivantamab aufgenommen. Die im Rahmen des jährlich stattfindenden ELCC-Kongresses im April 2025 erstmals veröffentlichten Ergebnisse zur	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie COCOON zeigen, dass unter Amivantamab auftretende dermatologische Ereignisse CTCAE-Grad ≥2 in den ersten 12 Wochen durch den Einsatz eines prophylaktischen Hautmanagements insgesamt halbiert werden können (Von 76,5% auf 38,6%). Insbesondere schwere Ereignisse von CTCAE-Grad 3 werden durch das verbesserte Hautmanagement dabei auf ein Niveau von unter 5% verringert (Von 8,8% zu 4,3%).	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 1: Ergebnisse des primären Endpunktes der Studie COCOON (11) Neben der grundsätzlichen Verringerung von dermatologischen unerwünschten Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse der Studie COCOON auch, dass dermatologische UEs speziell am Körper (65% Reduktion), an der Kopfhaut (70% Reduktion) und auch in Form von Paronychie, also an der Nagelhaut (25% Reduktion), deutlich verringert werden können. (11)	

Literaturverzeichnis

1. Yang JCH, Kim YJ, Lee SH, Liu B, Ostapenko YV, Lu S, et al. *4O: Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib in first-line (1L) EGFR-mutant (EGFRm) advanced NSCLC: Final overall survival (OS) from the phase III MARIPOSA study*. Journal of Thoracic Oncology. 2025;20(3 Supplement 1):S6-S8.
2. Johnson & Johnson. *Finaler Datenschnitt und weiterführende Informationen zur Studie MARIPOSA*. 2025.
3. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysen zur Studie MARIPOSA*. 2025.
4. Janssen-Cilag International NV. *Rybrevant. EPAR: SmPC Annex I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Last updated: 11/03/2025*. 2025 [abgerufen am: 16.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_de.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, BRCA1/2-Mutationen, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Prednis(ol)on). Vom 2. Mai 2024*. 2024 [abgerufen am: 23.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10460/2024-05-02_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Apalutamid. Vom 1. August 2019*. 2019 [abgerufen am: 16.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5911/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_TrG.pdf.
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *MedDRA® TERM SELECTION: POINTS TO CONSIDER. ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users. Release 4.24, March 2024*. 2024 [abgerufen am: 16.05.2025]. Verfügbar unter: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/001006_termselptc_r4_24_mar2024.pdf.
8. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Protocol. 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. Amendment 4. Date: 14 November 2023*. 2023.

9. Spira AI, Paz-Ares L, Han J-Y, Shih J-Y, Mascaux C, Roy UB, et al. *Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab--Results From SKIPPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report*. Journal of Thoracic Oncology. 2025.

10. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al. *Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study*. J Clin Oncol. 2024;42(30):3593-3605.

11. Girard N, Li W, Spira A, Feldman J, Mak M, Sauder MB, et al. *10MO: Preventing moderate to severe dermatologic adverse events in first-line EGFR-mutant advanced NSCLC treated with amivantamab plus lazertinib: Early success of the COCOON trial*. Journal of Thoracic Oncology. 2025;20(3):S14-S16.

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	14.05.2025
Stellungnahme zu	Amivantamab – Rybrevant® *2025-02-01-D-1159* und Lazertinib – Lazcluze® *2025-02-15-D-1165*
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.05.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Amivantamab sowie den Wirkstoff Lazertinib im folgenden Anwendungsgebiet: **Amivantamab:** 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 **Lazertinib:** Lazcluze® ist indiziert in Kombination mit Amivantamab 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 (Europäische Kommission, 2025b, 2025a; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025) Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis: • Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen • Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025)	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Phar-ma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt), Teil der welt-weiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung von onkologischen Erkrankungen. Die Initiativen von Boehringer beinhalten auch die For-schung und Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von soliden Tumoren. Boehringer hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von • EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen; • lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet l.(Europäische Kommission, 2024a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie l.(Europäische Kommission, 2024b) erhalten. Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Amivantamab und Lazertinib.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern I. Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen. **II.** Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von Boehringer unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern III. Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. IV. Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Beteiligung von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen und Offenlegung der Antworten Boehringer begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für Boehringer stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.	
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

[1]. Europäische Kommission. (2024a). Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 20, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm

[2]. Europäische Kommission. (2024b). Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 20, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm

[3]. Europäische Kommission. (2025a). Lazcluze - Zufassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved May 14, 2025, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm

[4]. Europäische Kommission. (2025b). Rybrevant - Zufassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved May 14, 2025, from

[5]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2025). IQWiG-Berichte - Nr. 1990 - Amivantamab und Lazertinib (NSCLC,Erstlinie). Retrieved May 14, 2025, from https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1168/#nutzenbewertung

5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	23.05.2025
Stellungnahme zu	Lazertinib (Lazcluze®) in Kombination mit Amivantamab (Rybrevant®) beziehungsweise Amivantamab in Kombination mit Lazertinib (nachfolgend als Amivantamab + Lazertinib benannt).
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- I.10 – 28-31	**Anmerkungen:** *„Die fehlende prophylaktische Gabe von Antikoagulanzien 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.“* **Vorgeschlagene Änderung:** Die geäußerte Kritik zur fehlenden Thromboseprophylaxe spiegelt nicht den damaligen regulatorischen Stand wider und führt zu einer inadäquaten Herabstufung der Studie. Die Daten aus MARIPOSA sind robust, die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Begründung: Die Empfehlung zur Antikoagulation wurde regulatorisch erst im Rahmen einer Variation der Zulassung ergänzt, die im Dezember 2024 durch die EMA genehmigt wurde (1). Zum Zeitpunkt der Studienkonzeption (2020) sowie während des Großteils der Rekrutierung bestand keine behördlich verbindliche Empfehlung oder Anforderung zur prophylaktischen Antikoagulation bei Amivantamab + Lazertinib (2). Die Kritik des IQWiG zur unzureichenden Antikoagulation in der MARIPOSA-Studie basiert daher auf einem Maßstab, der zum Zeitpunkt der Studienplanung nicht existierte. Die Durchführung der Studie entsprach dem regulatorischen Sachstand der EMA. Die Daten aus MARIPOSA sind damit aussagesicher und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.	Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird zwar insgesamt als niedrig eingestuft, es bestehen jedoch übergeordnet Unsicherheiten für alle Endpunktkategorien, da im Rahmen der Studie MARIPOSA keine ausreichende Thromboseprophylaxe zur Vermeidung von venösen thromboembolischen Ereignissen durchgeführt wurde.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. EPAR - Assessment report Rybrevant - Variation. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevant-h-c-005454-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Abgerufen am: 03.05.2025]
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. CHMP assessment report - Rybrevant. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf [Abgerufen am: 03.05.2025]

5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	23.Mai 2025
Stellungnahme zu	Lazertinib in Kombination mit Amivantamab
Stellungnahme von	*AstraZeneca GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zu der am 01.05.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des G-BA[13] zum Wirkstoff Lazertinib in Kombination mit Amivantamab mit den Vorgangsnummern 2025-02-01-D-1159 und 2025-02-15-D-1165 [1]. Amivantamab ist indiziert in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen [2, 3]. Der primäre Endpunkt in der vorliegenden Studie MARIPOSA war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das PFS zählt zu den am häufigsten erfassten primären Endpunkten in onkologischen Studien [4] und wird von zentralen Zulassungsbehörden wie der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) oder der amerikanische Food and Drug Administration (FDA) gefordert und stellt für diese einen pivotalen Endpunkt zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von neuen onkologischen Arzneimitteln oder Indikationserweiterungen in entsprechenden Indikationen dar [5, 6]. Auch aus Sicht von AstraZeneca handelt es sich beim PFS um einen patientenrelevanten Endpunkt, der regelhaft in den Nutzenbewertungen nach §35a SGB V dargestellt und herangezogen werden sollte. Das PFS dient als Maß für das Ansprechen des Tumors auf eine Therapie und ist damit entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit im klinischen Alltag. Es ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und gibt Informationen über Remission, Stabilisierung und das Fortschreiten der Erkrankung. Ein Progress kann unmittelbar zu	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

[13] Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer Verschlechterung der krankheitsassoziierten Symptomatik führen, verschlechtert die Prognose direkt und geht mit einer hohen psychischen Belastung für die Patient:innen einher. Daher bewertet die EMA das progressionsfreie Überleben (PFS) als einen klinisch relevanten und aussagekräftigen Endpunkt [5]. Von der CHMP[14]-Beratungsgruppe wird eine PFS-Verbesserung als klinisch relevant und insbesondere auch als patientenrelevant erachtet [7]. Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das progressionsfreie Überleben als klinischen- und patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere bei der Untersuchung palliativer Therapien an, da dieser auch bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [8, 9]. Bildgebende Verfahren sind in der klinischen Praxis von großer Bedeutung, da sie zuverlässig dazu beitragen, ein Rezidiv oder das Fortschreiten der Krankheit frühzeitig zu erkennen und somit das PFS zu bestimmen. Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einem fortgeschrittenen, nicht operablen oder metastasierten Krankheitsstadium, in dem *keine* kurativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Ein zentrales Ziel der palliativen Therapie besteht darin, den aktuellen Gesundheitszustand und die Lebensqualität so lange wie möglich zu bewahren, indem das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt wird. Sowohl ein symptomatisches als auch ein asymptomatisches Fortschreiten der Krankheit beeinflussen das psychische Wohlbefinden der Patient:innen. Da sich die betroffenen Patient:innen mit einer lebensbedrohlichen Diagnose und limitierten Therapieoptionen auseinandersetzen müssen, leiden sie mitunter an Anspannung, Depression, Isolation, Trauer und/oder Verzweiflung [10, 11]. Mit einer schlechteren Prognose nehmen auch die psychischen Belastungen zu. Gemäß den Leitlinien spielt die Krankheitsprogression eine zentrale Rolle bei der Therapieführung, da das Fortschreiten der Erkrankung meist einen Wechsel zu einer neuen, ggf. nebenwirkungsreichen Behandlung erfordert [12, 13].	

[14] *Committee for Medicinal Products for Human Use*

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufgrund dieser Aspekte betrachtet AstraZeneca PFS als einen patientenrelevanten Endpunkt, der regelhaft seitens der pharmazeutischen Unternehmen in der Nutzenbewertung dargestellt werden und vom IQWiG und G-BA bewertet werden sollte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. 2025. *Amivantamab und Lazertinib (NSCLC, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online].* Projekt: A25-08 | A25-11; Version: 1.0 [Zugriff: 16.05.2025] Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8338/2025-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lazertinib_D-1165.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). 2025. *Rybrevant, INN-amivantamab. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. [Zugriff: 16.05.2025] Available from: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_de.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). 2025. *Lazcluze, INN-lazertinib. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. [Zugriff: 16.05.2025] Available from: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lazcluze-epar-product-information_de.pdf.
4. Korn, R.L. and J.J. Crowley. 2013. *Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors.* Clin Cancer Res. 19(10): p. 2607-12.
5. European Medicines Agency (EMA). 2023. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products* EMA/CHMP/205/95/Rev.6 [Zugriff: 16.05.2025] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
6. Food and Drug Agency (FDA). 2018. *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry.* FDA-2005-D-0225 [Zugriff: 16.05.2025] Available from: https://www.fda.gov/media/71195/download.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2012. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. [Zugriff: 16.05.2025] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf.
8. Eisenhauer, E.A., et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* Eur J Cancer. 45(2): p. 228-47.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung*. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO [Zugriff: 16.05.2025] Available from: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.

10. Koch, L., et al. 2013. *Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥ 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies.* Psychooncology. 22(1): p. 1-11.

11. Hesse, M., et al. 2016. *Angst bei fortschreitenden Erkrankungen.* Dtsch Med Wochenschr. 141(17): p. 1229-1234.

12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2025. *Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. [Zugriff: 16.05.2025] Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html.

13. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), D.K.e.V.D., Deutschen Krebshilfe (DKH),. 2025. *Leitlinie (Langversion). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*. Version 4.0 - April 2025 - AWMF-Registernummer: 020-007OL [Zugriff: 16.05.2025] Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2025
Stellungnahme zu	Lazertinib (Lazcluze)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Charlottenstraße 59* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2025 eine Nutzenbewertung zu Lazertinib (Lazcluze) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht. Lazertinib ist unter anderem zugelassen in Kombination mit Amivantamab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Afatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit der aktivierenden EGFR-Mutation Deletion im Exon 19), oder Osimertinib fest. Das IQWIG sieht für Patient:innen < 65 Jahren einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dies begründet das Institut mit erheblichen Vorteilen für den Endpunkt Gesamtüberleben, dem jedoch negative Effekte in der Endpunktkategorie schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen gegenüberstehen. Aufgrund von Unsicherheiten und nicht geeigneten Auswertungen könne der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. Für Patient:innen ≥ 65 Jahre sieht das IQWIG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen und begründet dies mit negativen Effekten in der Endpunktkategorie schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht für die Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies unter anderem mit einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Gesamtüberleben hervorgehenden Vorteilen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).	
Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie. In einer solchen Konstellation widerspricht die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen) der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juni 2025

von 10:30 Uhr bis 12:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Kütting

Frau Meißner

Frau Kerßenboom

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

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

Frau Dr. Gütz

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

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Frau Dr. Becker

Herr Dr. Schönstein

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Glas

Frau Aslan Cavusoglu

Herr Siegmeier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Steffens

Frau Dr. Glinzer

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

Herr Dr. Harlin

Herr Stindt

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

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Frau Schieber

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

Herr Dr. Böllinger

Frau Hecker

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:30 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Ludwig: Ja. Danke.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Broicher: Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Pitura: Danke schön.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 12:18 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2025-B-034-z Lazertinib

Stand: Februar 2025

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

Lazertinib in Kombination mit Amivantamab
[Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit Exon19-Deletionen oder Exon21-Substitutionsmutationen des EGFR]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ - Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit aktivierenden ALK-, ROS1-, BRAF-, KRAS G12C-, METex14-, RET-Mutationen wurden nicht berücksichtigt. - Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:** – Ramucirumab: Beschluss vom 20.08.2020 – Dacomitinib: Beschluss vom 17.10.2019 – Osimertinib: Beschlüsse vom 17.01.2019 und 15.09.2016 – Afatinib: Beschluss vom 05.11.2015 **Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):** Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lazertinib L01EB09 Lazcluze	Anwendungsgebiet Lazertinib ist indiziert in Kombination mit Amivantamab 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.
Zytostatika:	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Riboposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), […]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: […] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom […].
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 generisch	<u>Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC):</u> Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Antikörper:	
Bevacizumab L01FG01 Avastin	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Ramucirumab L01FG02 Cyramza	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</u> Cyramza ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinien-Therapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(epidermal growth factor receptor = EGFR-) Mutationen.
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01EB03 Giotrif	Giotrif als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Dacomitinib L01EB07 Vizimpro	Vizimpro als Monotherapie wird angewendet für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).
Erlotinib L01EB02 Tarceva	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)</u> Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Beim Verschreiben dieses Arzneimittels sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.
Gefitinib L01EB01 Iressa	IRESSA ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (siehe Abschnitt 4.4).
Osimertinib L01EB04 Tagrisso	TAGRISSO ist als Monotherapie angezeigt zur: − Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). TAGRISSO ist angezeigt in Kombination mit: − Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2025-B-034-z (Lazertinib)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	7. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 5
2 Systematische Recherche 5
3 Ergebnisse 6
3.1 Cochrane Reviews 6
3.2 Systematische Reviews 8
3.3 Leitlinien 21
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 45
Referenzen 48

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AFA	Afatinib
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATEZO	Atezolizumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/central nervous system
CrI	Credibility Interval
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation
LoE	Level of Evidence
M+	mutation positive (EGFR)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINTE	Nintedanib

NIVO	Nivolumab
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSQ	Non-Squamous
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall Survival
PAX	Paclitaxel
PC	paclitaxel and carboplatin
PD-1	anti-programmed cell death receptor 1
PD-L1	antiprogrammed cell death ligand
PEM	Pemetrexed
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Progression Free Survival
Pt+B	Platinum plus Bevacizumab
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SQ	Squamous
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TA	Targeted Agent
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VTE	Venous Thromboembolism
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference.
WT	Wild Type

1 Indikation

Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

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

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

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie von NICE von Juli 2023 und eine neue Version der deutschen S3-Leitlinie identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 16 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Greenhalgh J et al., 2021 [7].

First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer

Fragestellung

To assess the clinical effectiveness of single-agent or combination EGFR therapies used in the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic EGFR M+ NSCLC compared with other cytotoxic chemotherapy (CTX) agents used alone or in combination, or best supportive care (BSC).

Methodik

Population:

- Chemotherapy-naive patients with locally advanced or metastatic (stage IIIB or IV) EGFR M+ NSCLC unsuitable for treatment with curative intent with surgery or radical radiotherapy

Intervention:

- EGFR M+ targeted agents, alone or in combination with cytotoxic agents

Komparator:

- cytotoxic agents used alone or in combination or BSC

Endpunkte:

- primär: OS, PFS
- sekundär: Response, Toxizität, Lebensqualität, Symptomkontrolle

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2020, Issue 7), MEDLINE (1946 to 27th July 2020), Embase (1980 to 27th July 2020), and ISI Web of Science (1899 to 27th July 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 RCTs, N=3.023

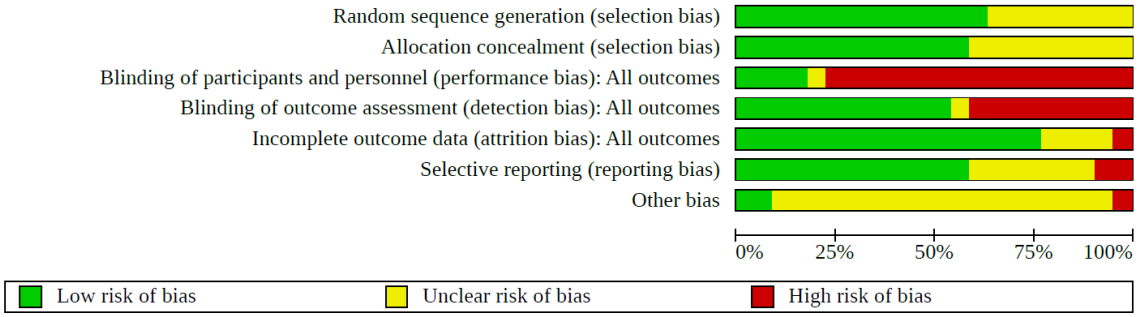
Charakteristika der Population/Studien:

- The median age of the overall population of all participants in the included trials ranged from 56 to 77 years; the median age of participants in the EGFR M+ only trials ranged from 56 to 65 years

- The majority of participants were of good performance status (ECOG or WHO 0 or 1).
- in all of the trials that recruited EGFR M+ patients only, the proportion of females was greater than males

Qualität der Studien:

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Erlotinib versus placebo, platinum-based chemotherapy, or other cytotoxic agents
  - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (4 RCTs)
  - PFS: HR 0.32, 95% CI 0.20 to 0.51 zugunsten Erlotinib (4 RCTs)
  - Tumor Response: RR 2.20, 95% CI 1.53 to 3.17 zugunsten Erlotinib (5 RCTs)
  - Toxizität: The most commonly reported adverse effects of treatment (AEs) in participants treated with erlotinib as a monotherapy were rash, diarrhoea, and fatigue (…) Cytotoxic chemotherapy was associated with greater grade 3/4 myelosuppression, fatigue and anorexia (7 RCTs)
  - Lebensqualität: in 3 RCTs berichtet, Ergebnisse favorisieren Erlotinib
- Erlotinib plus platinum-based chemotherapy versus platinum-based chemotherapy plus placebo
  - OS: HR 0.48 (95% CI 0.27 to 0.85) zugunsten Erlotinib plus platin-basierte Chemotherapie (1 RCT)
  - PFS: HR 0.25 (95% CI 0.16 to 0.39) zugunsten Erlotinib plus platin-basierte Chemotherapie (1 RCT)
  - Tumor Response: RR 5.74 (95% CI 2.86 to 11.50) zugunsten Erlotinib plus platin-basierte Chemotherapie (1 RCT)
  - Toxizität: Commonly reported AEs in the FASTACT 2 trial were neutropenia, thrombocytopenia, and anorexia
- Gefitinib versus platinum-based chemotherapy
  - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (6 RCTs)
  - PFS: in 4 von 6 RCTs Vorteil für Gefitinib (keine MA durchgeführt)
  - Tumor Response: RR 1.74 (95% CI 1.53 to 1.97); I^2 = 54% zugunsten Gefitinib (6 RCTs)
  - Toxizität: The most commonly reported AE for gefitinib monotherapy was rash, followed by liver toxicity, anorexia, and diarrhoea. Cytoxic chemotherapy was

associated with greater grade 3/4 myelosuppression in all comparisons and greater anorexia in one trial
  - Lebensqualität: nur in 1 RCT erhoben: Vorteile für Gefitinib
- Gefitinib and platinum-based chemotherapy versus platinum-based chemotherapy
  - OS, PFS, ORR: widersprüchliche Ergebnisse in 3 RCTs, keine MA möglich
- Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy
  - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (2 RCTs). A preliminary report of a pooled analysis of participants with an exon 19 deletion or L858R mutation showed improved survival for afatinib compared to cisplatin-based chemotherapy in participants with an exon 19 deletion (HR 0.81, 95% CI 0.66 to 0.99; P = 0.037)
  - PFS: HR 0.41 (95% CI 0.20 to 0.83) zugunsten Afatinib (2 RCTs)
  - Tumor Response: RR 2.71 (95% CI 2.12 to 3.46) I^2=0% zugunsten Afatinib (2 RCTs)
  - Toxizität: The most commonly reported grade 3/4 AEs in the afatinib-treated participants were rash and diarrhoea, paronychia, and stomatitis / mucositis (2 RCTs)
  - Lebensqualität: Vorteile für Afatinib (2 RCTs)
- Cetuximab plus platinum-based chemotherapy versus platinumbased chemotherapy
  - OS, PFS, Tumor Response, Lebensqualität: kein signifikanter Gruppenunterschied (2 RCTs)
  - Toxizität: The most commonly reported AEs in the cetuximab-treated participants were neutropenia, leukopenia, febrile neutropenia, and fatigue
- Icotinib versus platinum-based chemotherapy
  - OS: kein signifikanter Gruppenunterschied (1 RCTs)
  - PFS: HR 0.61 (95% CI 0.43 to 0.87) zugunsten Icotinib (1 RCT)
  - Toxizität: The main AEs associated with icotinib were rash, elevated serum AST (aspartate aminotransferase), diarrhoea and leukopenia. In the chemotherapy arm, the main AEs were nausea, leukopenia and neutropenia

Fazit der Autoren

Compared with cytotoxic chemotherapy, erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are effective in prolonging PFS but not OS in EGFR M+ NSCLC patients, with acceptable toxicity. Health-related quality of life and response are closely linked, and the available data would favour selection of TKIs over chemotherapy as first-line treatment based on both these criteria, although only six trials reported on health-related quality of life solely in the EGFR M+ population.

There is evidence that tumours with codon 20 mutations are resistant to EGFR TKI although this mutation commonly appears in acquired resistance to TKIs, while tumours with exon 19 or L858R codon 21 mutations are sensitive to EGFR TKI (Yasuda 2011). The improved survival of exon 19 deletion patients with afatinib compared to cytotoxic chemotherapy suggests that further data will evolve based on more detailed molecular characterisation of EGFR M+ NSCLC (Yang 2014).

3.2 Systematische Reviews

Deng Z et al., 2021 [5].

Role of Antiangiogenic Agents Combined With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Treatment-naive Lung Cancer: A Meta-Analysis

Fragestellung

[…] to determine the clinical value of antiangiogenic agents plus EGFR-TKIs as first-line treatment for patients with EGFR-mutant advanced NSCLC

Methodik

Population:

- first-line therapy for patients with EGFR mutant advanced NSCLC

Intervention:

- antiangiogenic agents plus EGFR-TKIs (combination therapy)

Komparator:

- EGFR-TKIs alone (monotherapy)

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, and treatment-related adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid MEDLINE from 1949 to August 2019;
- Ovid EMBASE from 1974 to August 2019;
- and the Cochrane Database from 1996 to August 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 reports from 7 clinical trials (including 6 RCTs and 1 prospective cohort study)

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Main Characteristics of Included Studies

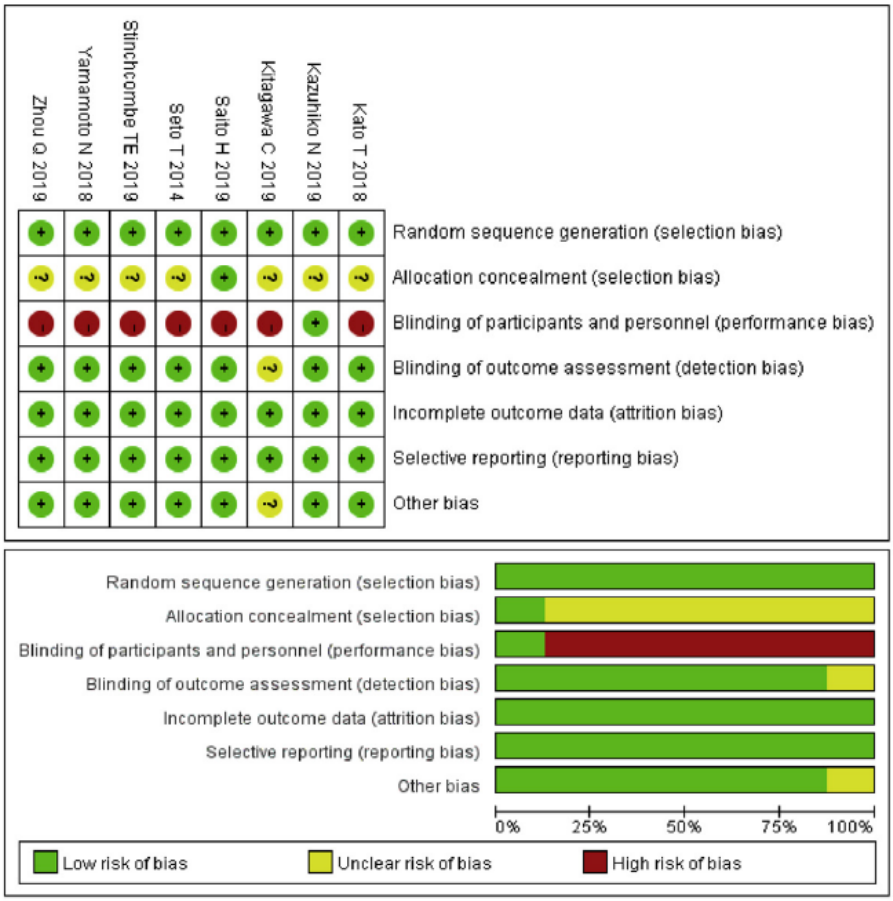
Investigator	Clinical Trial	Study Design	Ethnicity	Median Follow-Up, mo (Range)	Treatment	Participants, n (Male; Female)	Smoking History (Never Smoker; Smoker; Other)	Age, y (Median; Mean; Range)	Baseline ECOG Score (0; 1)	Histologic Type (Adenocarcinoma; Large Cell Carcinoma; Squamous Cell Carcinoma; Other)	Stage (IIIb; IV; Recurrence)	*EGFR* Mutation (19del; L858R)	Outcome
Zhou et al,[32] 2019	NCT02759614	Phase III RCT	Asian	BEV + ERL, 22.0	BEV + ERL	157 (60; 97)	NR	57 (33-78)	25; 132	157; 0; 0; 0	4; 141; 12	82; 75	PFS, ORR, AEs
				ERL, 21.5	ERL	154 (58; 96)	NR	59 (27-77)	17; 137	154; 0; 0; 0	6; 134; 14	79; 75	
Stinchcombe et al,[23] 2019	NCT01532089	Phase II RCT	White, 85%	33 (0.7-62.5)	BEV + ERL	43 (12; 31)	25; 17; 1	65 (31-84)	24; 19	NA, nonsquamous	0; 39; 4	29; 14	PFS, OS, AEs
					ERL	45 (14; 31)	23; 22; 0	63 (47-84)	19; 26	NA, nonsquamous	0; 39; 6	30; 15	
Saito et al,[20] 2019	NEJ026 (UMIN000017069)	Phase III RCT	Asian	12.4 (7.0-15.7)	BEV + ERL	112 (41; 71)	65; 6; 41	67 (61-73)	64; 48	110; 1; 1	8; 82; 22	56; 56	PFS, ORR, AEs
					ERL	112 (39; 73)	64; 7; 41	68 (62-73)	68; 42	112; 0; 0	8; 84; 20	55; 57	
Kato et al,[29] 2018	JO25567 (JapicCTI-111390)	Phase II RCT	Asian	~30	BEV + ERL	75 (30; 45)	42; 9; 24	67 (59-73)	NR	74; 0; 1; 0	1; 60; 14	40; 35	AEs
	Updated Safety Results				ERL	77 (26-51)	45; 6; 26	67 (60-73)	NR	76; 1; 0; 0	0; 62; 15	40; 37	
Yamamoto et al,[30] 2018	JO25567 (JapicCTI-111390) Survival follow-up results	Phase II RCT	Asian	NA, ~ 48	BEV + ERL	35	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OS
					ERL	40	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Seto et al,[18] 2014	JO25567 (JapicCTI-111390)	Phase II RCT	Asian	20.4	BEV + ERL	75 (30; 45)	42; 9; 24	67 (59-73)	43; 32	74; 0; 0; 1	1; 60; 14	40; 35	PFS, ORR
					ERL	77 (26-51)	45; 6; 26	67 (60-73)	41; 36	76; 1; 0; 0	0; 62; 15	40; 37	
Nakagawa et al,[34] 2019	RELAY (NCT02411448)	Phase III RCT	Asian, 77%	20.7	RAM + ERL	224 (83; 141)	134; 64; 26	65 (27-86)	116; 108	NA	0; 195; 29	123; 99	PFS, interim OS, ORR, AEs
					ERL	225 (83; 142)	139; 73; 16	64 (23-89)	119; 106	NA	0; 191; 34	120; 105	
Kitagawa et al,[33] 2019	UMIN000013586	Phase II RCT	Asian	18	BEV + GEF	6 (1; 5)	4; 2; 0	73.5 (68-79)	2; 4	6; 0; 0; 0	0; 6; 0	4; 2	ORR, AEs
					GEF	10 (3; 7)	8; 2; 0	72.5 (66-82)	7; 3	9; 0; 0; 1	0; 9; 1	6; 3; 1	
Feng et al,[31] 2018	NA	Prospective cohort study	Asian	31	BEV + EGFR TKI	25 (7; 18)	22; 3; 0	62 (42-84)	NA	25; 0; 0; 0	0; 25; 0	10; 15	PFS, OS, ORR
					EGFR TKI	30 (13; 17)	24; 6; 0	68 (53-89)	NA	30; 0; 0; 0	0; 30; 0	11; 19	

Abbreviations: AEs, adverse events; BEV, bevacizumab; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = epidermal growth factor receptor; ERL = erlotinib; GEF = gefitinib; 19del = EGFR exon 19 deletion; L858R = EGFR exon 21 p.Leu858Arg; NA = not available; NR = not reported; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RAM = ramucirumab; RCT = randomized controlled trial; TKI = tyrosine kinase inhibitor (erlotinib, gefitinib, or afatinib).

Qualität der Studien:

Quality Assessment of Included Studies. (A) Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomized Trials (Risk of Bias Summary). (B) Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies

A

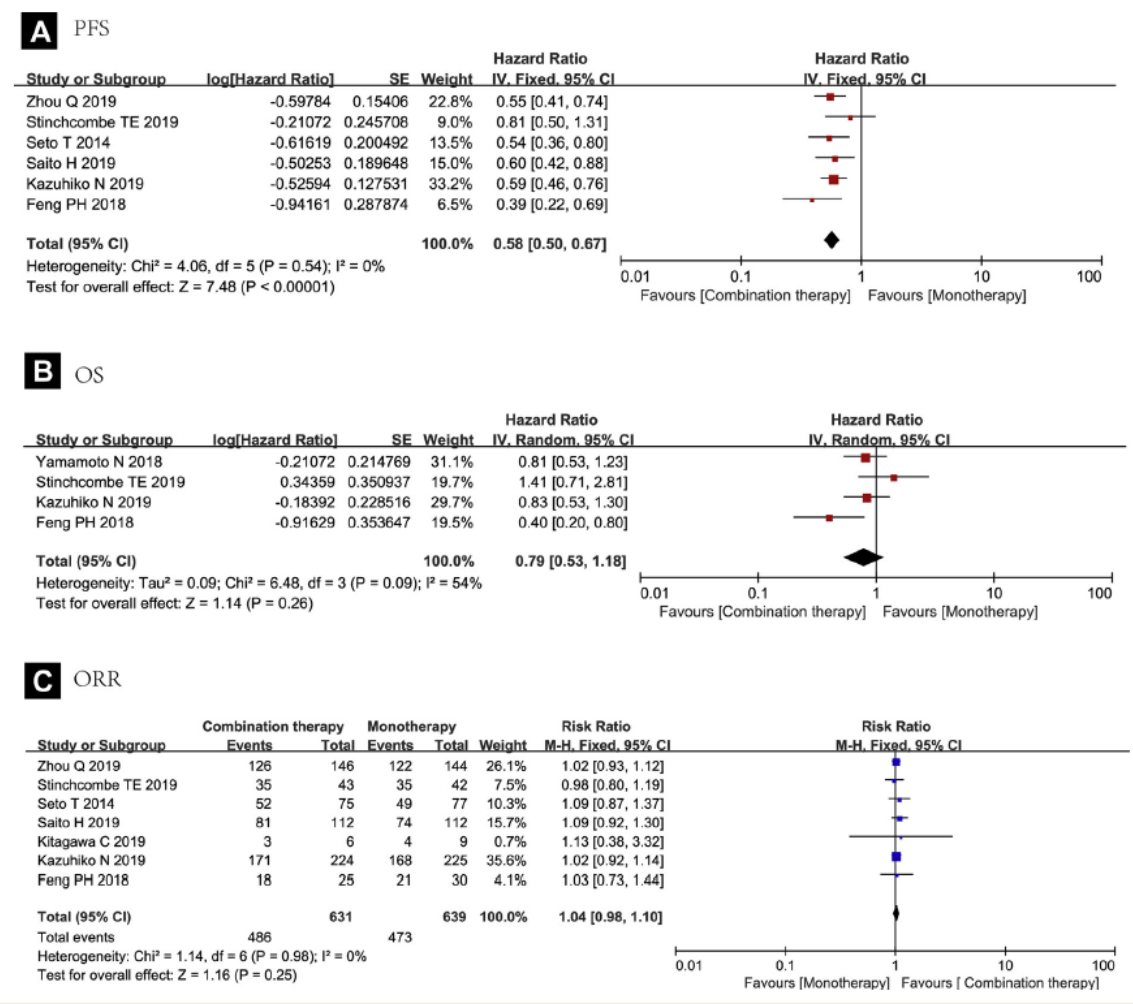


B

	Selection	Comparability	Outcome
Feng et al. (2019)	****	*	***

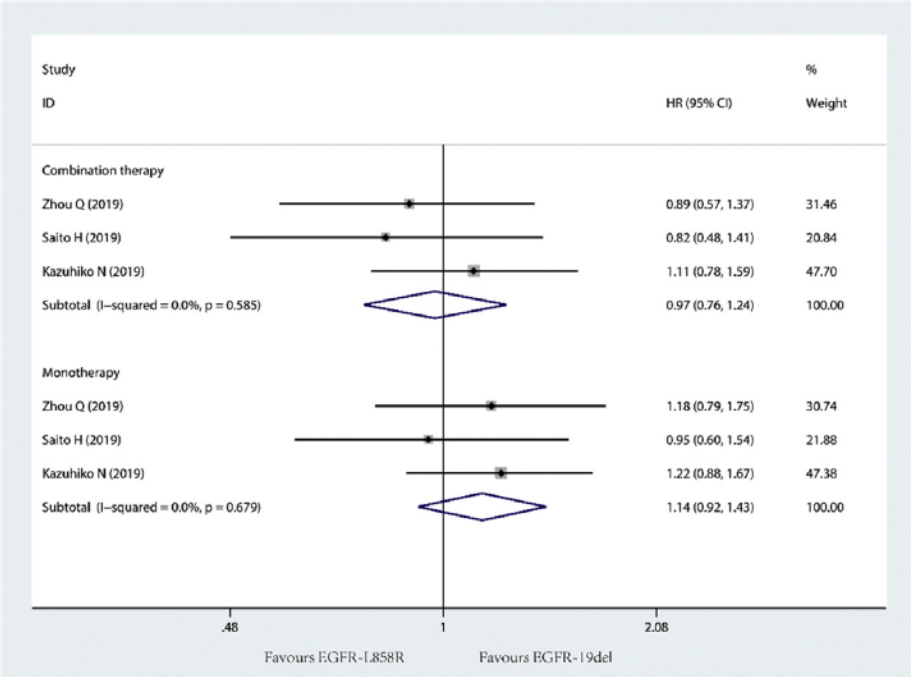
Studienergebnisse:

Figure 2 Forest Plots Showing Hazard Ratio for (A) Progression-free Survival (PFS) and (B) Overall Survival (OS) and (C) Risk Ratio for Objective Response Rate (ORR) for Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*)-Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving Antiangiogenic Agents Plus EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs; Combination Therapy) Versus EGFR-TKIs Alone (Monotherapy)



Abbreviations: CI = confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel (test); SE = standard Error.

Forest Plots Showing Hazard Ratio for Progression-free Survival for Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*)-Exon 21 p.Leu858Arg (L858R) Versus Patients With *EGFR*-Exon 19 Deletion (19del)



Progression-free Survival

Six studies of 1279 patients with EGFR-mutant advanced NSCLC (636 had received combination therapy and 643 had received monotherapy) were eligible for the pooling analysis of PFS. The pooled HR for patients receiving combination therapy was 0.58 (95% CI, 0.50-0.67; P < .001), with no heterogeneity (I^2 = 0%; Cochran's Q, P = .54; Figure 2A). A sensitivity analysis showed that the removal of any single study did not influence the pooled HR substantially (Supplemental Figure 2A; available in the online version). Both the approximately symmetrical funnel plot (Supplemental Figure 3A; available in the online version) and the result of Egger's test (P = .786) suggested no obvious publication bias. These results, therefore, demonstrated that the combination therapy group had a significantly longer PFS than did the EGFR-TKI monotherapy group.

Overall Survival

Four studies with 667 patients with EGFR-mutant advanced NSCLC (327 had received combination therapy and 340 monotherapy) reported OS data. The summary HR for the combination therapy group was 0.79 (95% CI, 0.53-1.18; P = .26; Figure 2B), with obvious heterogeneity (I^2 = 54%; P = .09). The Galbraith plot showed that 1 study by Feng et al31 seemed to contribute most to the heterogeneity (Supplemental Figure 4; available in the online version). The sensitivity analysis also showed that the same study might have affected the pooled HR (Supplemental Figure 2B; available in the online version). After exclusion of the study by Feng et al, the heterogeneity was effectively decreased (I^2 = 0%; P = .37), and the new pooled estimate was not changed substantially (HR, 0.90; 95% CI, 0.68-1.19; P = .45). The results suggested no clear difference in OS between the combination therapy and monotherapy groups.

Objective Response Rate

Seven studies of 1295 patients with EGFR-mutant advanced NSCLC (642 had received combination therapy and 653 had received monotherapy) had reported ORR data. The pooled RR for patients in the combination therapy group was 1.04 (95% CI, 0.98-1.10; P = .25), with no heterogeneity (I^2 = 0%; P = .98; Figure 2C). The sensitivity analysis demonstrated that removing any single study did not influence the final RR estimate substantially (Supplemental Figure 2C; available in the online version). No significant publication bias in the ORR was detected in either the funnel plot (Supplemental Figure 3B; available in the online version) or Egger's test (P = .415). Therefore, no significant benefit in the ORR was found for combination therapy compared with monotherapy.

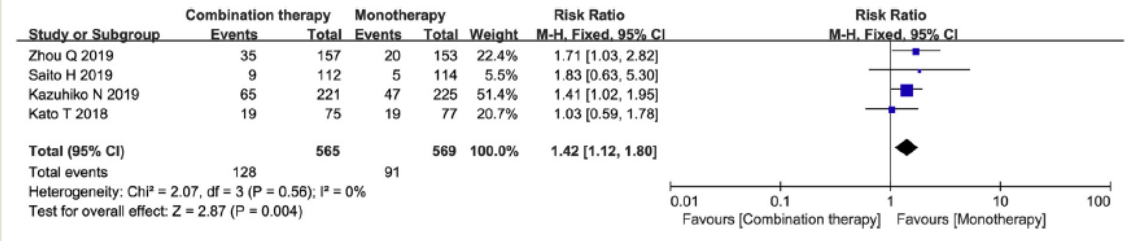
Treatment-Related AEs

Table 3 Adverse Events of Special Interest (Grade ≥ 3)[a]

AE	Studies, n	Combination Therapy, n		Monotherapy, n		RR (95% CI)	Heterogeneity	
		Events	Total	Events	Total		*P* Value (Q)	I^2 (Q), %
Proteinuria	5	38	608	1	614	12.47 (3.86-40.28)	0.98	0
Hypertension	6	173	614	36	624	4.59 (2.70-7.79)	0.08	50
Rash	6	93	614	72	624	1.30 (0.98-1.73)	0.71	0
Diarrhea	5	32	608	12	614	2.47 (0.93-6.53)	0.14	42
Increased aminotransferase	4	48	496	49	502	1.02 (0.70-1.49)	0.49	0

Abbreviations: CI = confidence interval; Q = Cochrane Q statistic for heterogeneity; RR = risk ratio.
[a]Weights are from random effects analysis.

Figure 3 Forest Plot Showing Risk Ratio for Treatment-Related Serious Adverse Events in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*)-Mutant Non–Small-cell Lung Cancer Receiving Combination Therapy Versus Monotherapy



Abbreviations: CI = confidence interval; M-H = Mantel-Haenszel (test).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results have shown that combining antiangiogenic agents with EGFR-TKIs will result in a longer PFS than EGFR-TKIs alone for patients with EGFR-mutant NSCLC. The findings from the sensitivity and publication bias analyses confirmed the stability of our results. […]However, the striking beneficial effect of combined treatment on PFS did not directly translate into a benefit for OS. […] Regarding serious AEs, we found a relatively greater incidence in the combination therapy groups than in the EGFR-TKI monotherapy groups. […]

It has been reported that patients with EGFR exon 21 p.Leu858Arg (EGFRL858R) have seemed to benefit less from both third-generation (osimertinib) and standard EGFR-TKIs than did patients with EGFR exon 19 deletion (EGFR-19del).10 In contrast, our subgroup analysis revealed that patients with the EGFR-L858R mutation could experience the same benefits fromcombination therapy as patients with EGFR-19del.

Two potential limitations of the present meta-analysis should be considered when interpreting our results. The first inherent limitation was that few studies met the inclusion criteria, and the number of participants (median, 152) in each study was relatively small,

leading to limited testing power for publication bias and limited statistical power for the pooled analysis. The other limitation was that both RCTs and prospective cohort studies were included in our meta-analysis.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit ähnlichen Schlussfolgerungen vor:

- Chen F et al., 2020 [1]
- Chen Y et al., 2021 [2]
- Deluce J et al., 2023 [4]
- Ma J et al., 2021 [11]

Zhao Y et al., 2019 [16].

Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Population:

- patients with histologically or cytologically confirmed advanced (stage III/IV/ recurrent) NSCLC with EGFR activating mutations

Intervention:

- jegliche first-line-Therapie

Komparator:

- jegliche first-line-Therapie

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, and several international conference databases, from inception to 20 May 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs, N=4.628
- 12 versch. Therapieregime

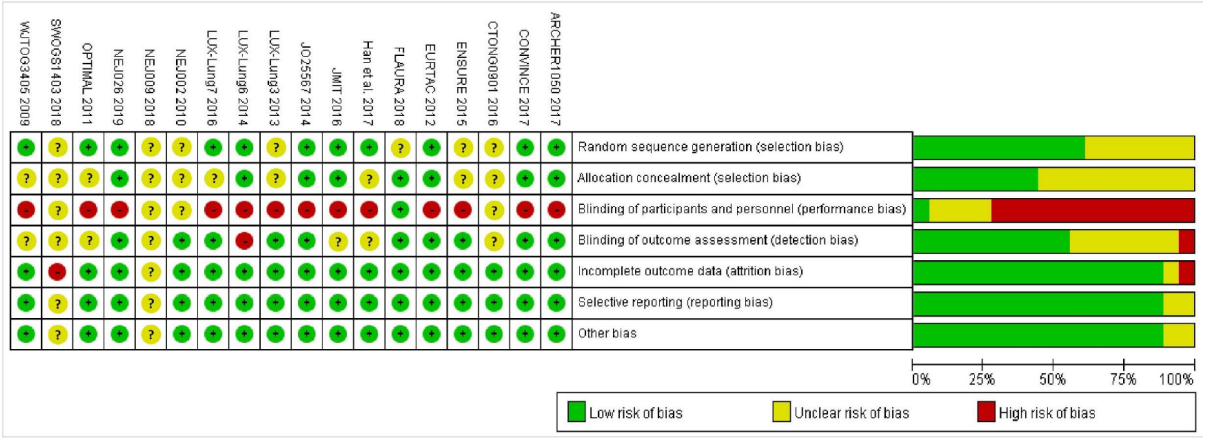
Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 | Baseline characteristics of studies included in the network meta-analysis of patients with advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated non-small cell lung cancer

Study (phase, ethnicity)	Sample size (No); median age	Female (%)	EGFR mutation		Intervention arm	Control arm	Reported outcomes
			Exon 19 deletion	Leu858Arg			
NEJ026 2019[35] (III, Asian)	114/114; 67/68	63.4/65.2	50/48	50/50	Erlotinib 150 mg once a day + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks	Erlotinib 150 mg once a day	Progression free survival†, objective response rate, grade ≥3 AEs
SWOGS1403 2018[36] (II, NG)	86/84; NG	NG	NG	NG	Afatinib 40 mg once a day + cetuximab 500 mg/m^2 every 2 weeks	Afatinib 40 mg once a day	Progression free survival, overall survival
NEJ009 2018[24] (III, Asian)	170/172; 64.1/64.8*	62.8/67.1	NG	NG	Gefitinib 250 mg once a day + PbCT (carboplatin AUC 5 + pemetrexed 500 mg/m^2 every 3 weeks (4-6 cycles) + pemetrexed 500 mg/m^2 every 3 weeks)	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥3 AEs
FLAURA 2018[26] (III, multiple)	279/277; 64.0/64.0	64.0/62.0	63/63	37/37	Osimertinib 80 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival†, overall survival, objective response rate, grade ≥3 AEs
			63/63	37/37	Osimertinib 80 mg once a day	Erlotinib 150 mg once a day	
ARCHER1050 2017[38 48] (III, multiple)	227/225; 62.0/61.0	64.0/56.0	59/59	41/41	Dacomitinib 45 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival†, overall survival†, objective response rate, grade ≥3 AEs
CONVINCE 2017[37] (III, Asian)	148/137; 56.0/56.0	70.9/69.3	50/50	43/39	Icotinib 125 mg three times a day	PbCT (cisplatin 75 mg/m^2 + pemetrexed 500mg/m^2 every 3 weeks (4 cycles) + pemetrexed 500 mg/m^2 every 3 weeks)	Progression free survival†, overall survival†, grade ≥3 AEs
Han et al 2017[25] (II, Asian)	40/40; NG	62.5/57.5	53/50	48/50	Gefitinib 250 mg once a day + PbCT (carboplatin AUC=5 + pemetrexed 500 mg/m^2 every 4 weeks (6 cycles) + pemetrexed 500 mg/m^2 every 4 weeks)	PbCT (carboplatin AUC=5 + pemetrexed 500 mg/m^2 every 4 weeks (6 cycles) + pemetrexed 500 mg/m^2 every 4 weeks)	Progression free survival†, overall survival, objective response rate
	40/41; NG	62.5/56.1	53/51	48/49	Gefitinib + PbCT	Gefitinib 250 mg once a day	
	41/40; NG	56.1/57.5	51/50	49/50	Gefitinib	PbCT	
CTONG0901 2017[39] (III, Asian)	81/84; NG	46.9/53.1	58/58	42/42	Erlotinib 150 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival, overall survival, objective response rate, grade ≥3 AEs
JMIT 2016[23 49] (II, Asian)	126/65; 62.0/62.0	65.0/63.0	52/62	41/35	Gefitinib 250 mg once a day + pemetrexed 500 mg/m^2 every 3 weeks	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival†, overall survival, objective response rate, grade ≥3 AEs
LUX-Lung7 2016[41 50] (IIB, multiple)	160/159; 63.0/63.0	57.0/67.0	58/58	42/42	Afatinib 40 mg once a day	Gefitinib 250 mg once a day	Progression free survival†, overall survival†, objective response rate, grade ≥3 AEs
ENSURE 2015[13] (III, Asian)	110/107; 57.5/56.0	61.8/60.7	52/57	48/43	Erlotinib 150 mg once a day	PfCT (gemcitabine 1250 mg/m^2 + cisplatin 75 mg/m^2 every 3 weeks (≤4 cycles))	Progression free survival†, overall survival†, objective response rate, grade ≥3 AEs
JO25567 2014[42 51] (II, Asian)	75/77; 67.0/67.0	60.0/66.0	53/52	47/48	Erlotinib 150 mg once a day + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks	Erlotinib 150 mg once a day	Progression free survival†, overall survival†, objective response rate, grade ≥3 AEs
LUX-Lung6 2014[43] (III, Asian)	242/122; 58.0/58.0	64.0/68.0	51/51	38/38	Afatinib 40 mg once a day	PfCT (gemcitabine 1000 mg/m^2 + cisplatin 75 mg/m^2 every 3 weeks (≤6 cycles))	Progression free survival†, overall survival†, objective response rate, grade ≥3 AEs
LUX-Lung3 2013[12] (III, multiple)	230/115; 61.5/61.0	63.9/67.0	49/50	40/41	Afatinib 40 mg once a day	PbCT (cisplatin 75 mg/m^2 + pemetrexed 500mg/m^2 every 3 weeks (≤6 cycles))	Progression free survival†, overall survival†, objective response rate, grade ≥3 AEs
EURTAC 2012[44] (III, non-Asian)	86/87; 65.0/65.0	67.0/78.0	66/67	34/33	Erlotinib 150 mg once a day	PfCT (cisplatin 75 mg/m^2 + docetaxel 75 mg/m^2/ gemcitabine 1250 mg/m^2 every 3 weeks)	Progression free survival†, overall survival†, objective response rate, grade ≥3 AEs
OPTIMAL 2011[45 52] (III, Asian)	83/72; 57.0/59.0	59.0/60.0	52/54	48/46	Erlotinib 150 mg once a day	PfCT (gemcitabine 1000 mg/m^2 + cisplatin AUC=5 every 3 weeks (≤4 cycles))	Progression free survival†, overall survival†, objective response rate, grade ≥3 AEs
NEJ002 2010[46 53] (III, Asian)	114/110; 63.9/62.6*	63.2/64.0	51/54	43/44	Gefitinib 250 mg once a day	PfCT (paclitaxel 200 mg/m^2 + carboplatin AUC=6 every 3 weeks (≥3 cycles))	Progression free survival†, overall survival†, objective response rate, grade ≥3 AEs
WJTOG3405 2009[47 54] (III, Asian)	86/86; 64.0/64.0	68.6/69.8	58/43	42/47	Gefitinib 250 mg once a day	PfCT (cisplatin 80 mg/m^2 + docetaxel 60 mg/m^2 every 3 weeks (3-6 cycles))	Progression free survival†, overall survival†, objective response rate

Data are expressed as intervention/control unless indicated otherwise. AE=adverse events; NG=not given; AUC=area under the concentration-time curve; PbCT=pemetrexed based chemotherapy; PfCT=pemetrexed free chemotherapy.
*Mean age was given instead of median age.
†Information of outcomes for exon 19 deletion and Leu858Arg mutation subgroups are also reported in trials.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse (Ergebnisse der NMA):

- PFS:
  - Osimertinib vs. Dacomitinib: HR 0.74 (95% CrI 0.55 to 1.00)
  - Osimertinib vs. Afatinib: HR 0.52 (0.40 to 0.68)
  - Osimertinib vs. Erlotinib: HR 0.48 (0.40 to 0.57)
  - Osimertinib vs. Gefitinib: HR 0.44 (0.37 to 0.52)
  - Osimertinib vs. Icotinib: HR 0.39 (0.24 to 0.62)
  - Osimertinib vs. Afatinib plus Cetuximab: HR 0.44 (0.28 to 0.71)
  - Osimertinib vs. Gefitinib plus Pemetrexed: HR 0.65 (0.46 to 0.92)
  - Gefitinib plus Pemetrexed based chemotherapy vs. Osimertinib HR 0.95 (0.72 to 1.24)
- OS:
  - Gefitinib plus Pemetrexed based chemotherapy vs. Osimertinib HR 0.94 (0.66 to 1.35)
  - Similar efficacy was found between dacomitinib and afatinib, and among erlotinib, gefitinib, icotinib, pemetrexed based chemotherapy, pemetrexed free chemotherapy, and afatinib plus cetuximab
- Toxizität:
  - We saw less toxicity related to EGFR-TKIs among the comparable treatments, particularly icotinib and osimertinib, which had the fewest and second fewest adverse events of grade 3 or higher, respectively (fig 3B). Afatinib was noted with the most adverse events of grade 3 or higher, compared with other EGFR-TKIs.
  - Commonly reported adverse events for EGFR-TKIs included rash, diarrhoea, stomatitis, paronychia, dry skin, liver dysfunction, and interstitial lung disease
- **Subgruppenanalyse: outcomes in patients with the exon 19 deletion or Leu858Arg mutations**
  - PFS: osimertinib showed superiority in the exon 19 deletion subgroup, while gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy showed superiority in the Leu858Arg subgroup.

- OS: the significant differences in afatinib versus erlotinib (hazard ratio 0.66, 95% credible interval 0.44 to 1.00), pemetrexed based chemotherapy (0.54, 0.36 to 0.80), and pemetrexed free chemotherapy (0.68, 0.51 to 0.92), and the marginal difference in afatinib versus gefitinib (0.78, 0.58 to 1.04) were in favour of afatinib as the best option among the comparable treatments.

Fazit der Autoren

Osimertinib and gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy were consistent in providing the best progression free survival and overall survival for advanced EGFR mutated patients.

The most promising treatments differed in patients stratified by the two common EGFR mutation types—that is, osimertinib for the exon 19 deletion subgroup and gefitinib plus pemetrexed based chemotherapy for the Leu858Arg subgroup.

We also found EGFR-TKIs, especially icotinib, were associated with less toxicity, although toxicity risk generally rose when they were combined with other treatments.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere NMA mit ähnlicher Fragestellung vor:

- Haeussler et al. 2022 [8]
- Xie et al., 2021 [15]

Wu Q et al., 2021 [14].

First-Generation EGFR-TKI Plus Chemotherapy Versus EGFR-TKI Alone as First-Line Treatment in Advanced NSCLC With EGFR Activating Mutation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

The aim of this meta-analysis was to evaluate efficacy and toxicity of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in combination with chemotherapy (CT) compared to EGFR-TKI monotherapy as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutation

Methodik

Population:

- patients were histologically diagnosed with advanced NSCLC with activating EGFR mutation

Intervention:

- EGFR-TKI plus chemotherapy

Komparator:

- EGFR-TKI alone

Endpunkte:

- PFS, OS, ORR, Toxizität

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane databases, Januar 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs, N=1.349

Charakteristika der Population/Studien:

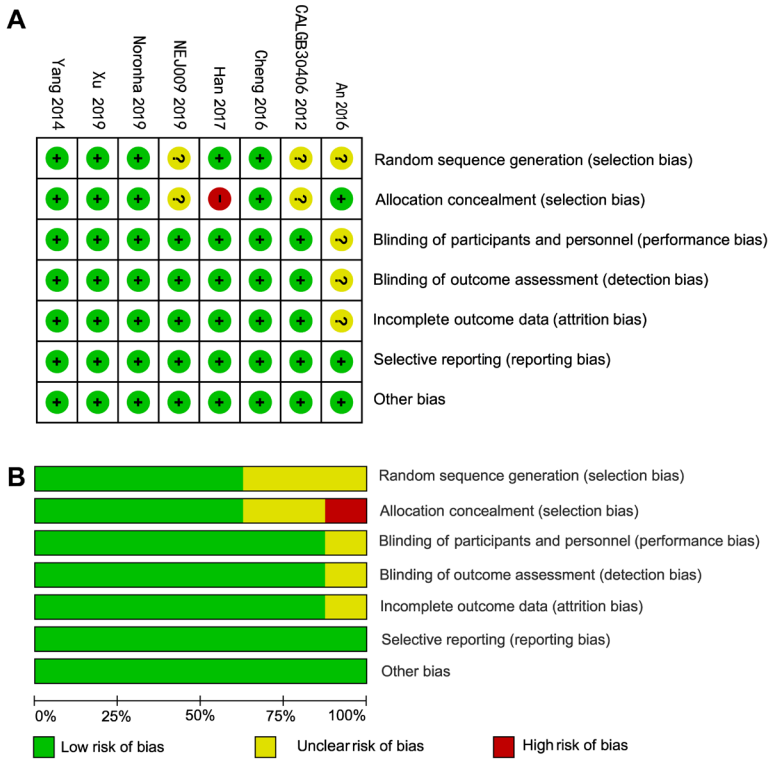
- exon 19 deletion and L858R point mutation accounted for 55.7% (751/1,349) and 40.9% (552/1,349)

TABLE 1 | Characteristics of the included randomized trials in the meta-analysis.

Study	Year	Country	Phase	Group	Type of combination	No. of evaluable patients	Medianage (years)	No. of EGFR mutation		Adenocarcinoma (%)	Efficacy		
								19 del	L858R		ORR	PFS	OS
CALGB 30406	2012	USA	II	Paclitaxel plus carboplatin+E	Concurrent	33	60	16	17	84	73%	17.2 m	38.1 m
				E		33	58	23	10	88	70%	14.1 m	31.3 m
Yang et al. (15)	2014	East Asia	III	Pemetrexed plus cisplatin +G	Sequential	26	59	14	10	97	65.4%	12.9 m	32.4 m
				G		24	59	11	13	97	70.8%	16.6 m	45.7 m
An et al. (8)	2016	China	II	Pemetrexed +G	Intercalated	45	65.7	16	29	100	80.0%	18.0 m	34.0 m
				G		45	66.9	17	28	100	73.3%	14.0 m	32.0 m
Cheng et al. (16)	2016	East Asia	II	Pemetrexed +G	Concurrent	126	62	65	52	NA	80.2%	15.8 m	43.4 m
				G		65	62	40	23	NA	73.8%	10.9 m	36.8 m
Han et al. (17)	2017	China	II	Pemetrexed plus carboplatin +G	Intercalated	40	NA	21	19	100	82.5%	17.5 m	32.6 m
				G		41	NA	21	20	100	65.9%	11.9 m	25.8 m
NEJ009	2019	Japan	III	Pemetrexed plus carboplatin +G	Concurrent	170	64.8	93	69	98.8	84%	20.9 m	50.9 m
				G		172	64.0	95	67	98.8	67%	11.9 m	38.8 m
Noronha	2019	India	III	Pemetrexed plus carboplatin +G	Concurrent	174	54	107	60	98	75.3%	16.0 m	NR
				G		176	56	109	60	97	62.5%	8.0 m	17.0 m
Xu et al. (18)	2019	China	II	Pemetrexed plus carboplatin +I	Intercalated	90	58.6	51	38	100	77.8%	16.0 m	36.0 m
				I		89	61.0	52	37	100	64.0%	10.0 m	34.0 m

E, erlotinib; G, Gefitinib; I, icotinib; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; OS, over survival; NA, not available; NR, not reach; EGFR, epidermal growth factor receptor; m, months.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- PFS:
  - Kombinationstherapie ggü. Monotherapie überlegen: HR 0,56 (95%-CI 0,5;0,64), p<0.00001, I^2=11%
  - Furthermore, the pooled HR of PFS in patients with Exon 19 deletion or L858R point mutation was 0.54 (95% CI = 0.45–0.65; P <0.00001) and 0.52 (95% CI = 0.42–0.65; P <0.00001), respectively, retrieved from five included studies.
- OS:
  - Kombinationstherapie ggü. Monotherapie überlegen: HR 0,70 (95%-CI 0,54;0,9), p=0,005, I^2=55%
    - Allerdings nicht signifikant für Subgruppe mit L858R Punktmutation (2 RCTs)
- ORR:
  - Kombinationstherapie ggü. Monotherapie überlegen: RR 1,18 (95%-CI 1,1;1,26), p<0.00001, I^2=0%
- Toxizität:
  - Durchweg mehr UEs aller Grade in Kombinationstherapiegruppe

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our results demonstrate that compared with first-generation EGFR-TKI monotherapy, the combination of EGFR-TKI and chemotherapy, especially when applying concurrent delivery of platinum-based doublet chemotherapeutic drugs, significantly improve ORR and prolong PFS and OS of first-line treatment in advanced NSCLC patients harboring activating EGFR mutation. Although increasing incidence of chemotherapy induced toxicities occurs in the combination group, it is well tolerated and clinically

manageable.

Kommentare zum Review

Es liegt ein weiterer SR zu dieser Fragestellung mit einer ähnlichen Schlussfolgerung vor:

- Chen Y et al., 2021

3.3 Leitlinien

Daly ME et al., 2022 [3].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non–small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium und Patientenvertretung dargelegt;
- Interessenkonflikte und Angaben zur Finazierung dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren:
  "[…] reviewed and approved by the Expert Panel and the ASCO Evidence Based Medicine Committee (EBMC)";
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeitsdauer jedoch unklar: "ASCO's formal updating process select existing guidelines are developed as living guidelines. The living guideline model requires constant updating of the literature and ongoing expert review and approval to provide current, user-friendly, high-quality, and evidence-based recommendations"

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (January 1990-August 2021) and Cochrane Library (January 2010-August 2021) of SRs and phase II and III randomized clinical trials (RCTs)

LoE/GoR:

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades[7]

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

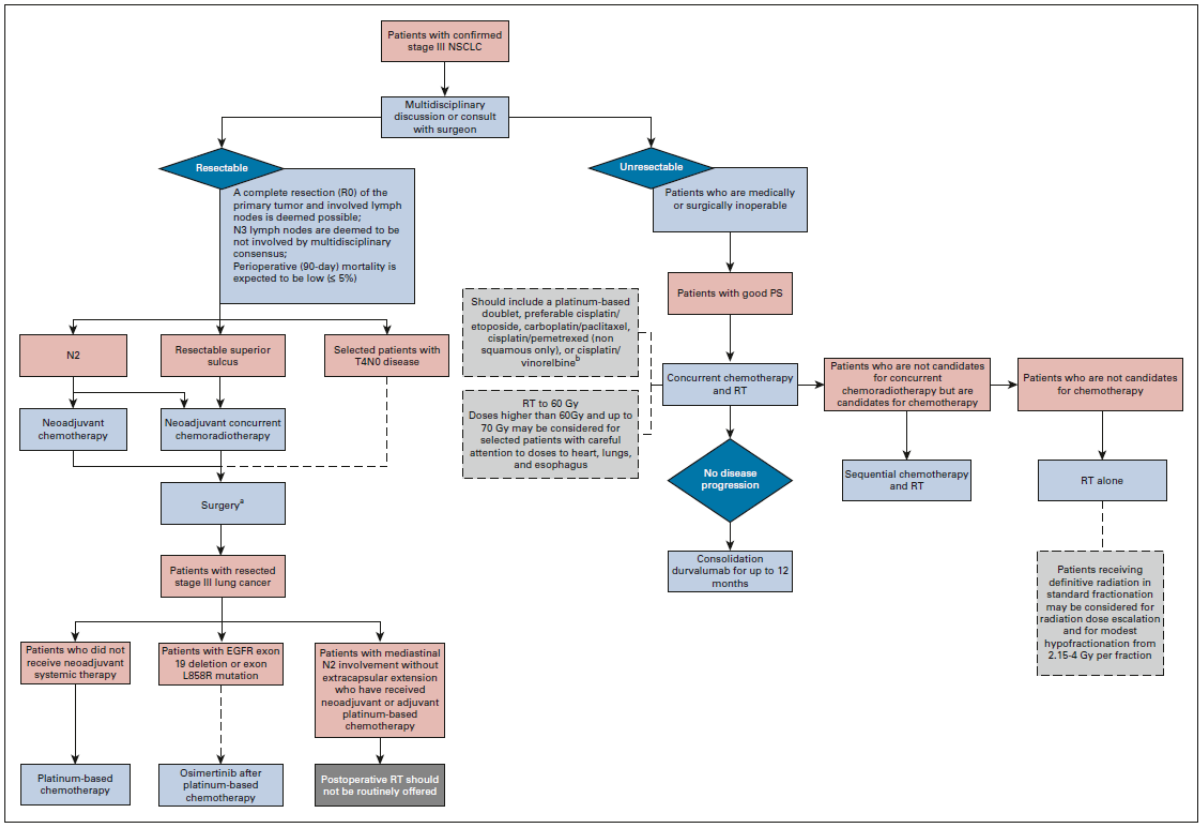
Recommendations

Unresectable disease.

- Recommendation 5.1. Patients with stage III NSCLC who are medically or surgically inoperable and with good performance status should be offered concurrent instead of sequential chemotherapy and radiation therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.2. Concurrent chemotherapy delivered with radiation therapy for definitive treatment of stage III NSCLC should include a platinum-based doublet, preferably cisplatin plus etoposide, carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus pemetrexed (non-squamous only), or cisplatin plus vinorelbine (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
    - Qualifying Statement: Carboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin.
- Recommendation 5.3. Patients with stage III NSCLC who are not candidates for concurrent chemoradiation but are candidates for chemotherapy should be offered sequential chemotherapy and radiation therapy over radiation alone (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.4. Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation should be treated to 60 Gy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.5. Doses higher than 60 Gy and up to 70 Gy may be considered for selected patients, with careful attention to doses to heart, lungs, and esophagus (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.6. Patients with stage III NSCLC receiving definitive radiation without chemotherapy in standard fractionation may be considered for radiation dose escalation and for modest hypofractionation from 2.15 to 4 Gy per fraction (Type:

Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

- Recommendation 5.7. Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation without disease progression during the initial therapy should be offered consolidation durvalumab for up to 12 months (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
    - Qualifying Statement: There is insufficient evidence to alter the recommendation for consolidation durvalumab following concurrent chemoradiation for molecularly defined subgroups (namely, patients with an oncogenic driver alteration or those with low or no expression of programmed death-ligand 1).



Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2022 [10,9].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.

Zielsetzung/Fragestellung

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- von Juni 2016 (Ende Suchzeitraum der Vorgängerversion der Leitlinie) bis Dezember 2021

LoE

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

GoR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/0), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“ gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

Tabelle 8: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

8.5 Stadium III (T1-3N2 / T1-3N3 / T4N0-3)

8.5.2 Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinson-Einteilung – Multimodale Therapiekonzepte

8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad **0**	Patienten im Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence **1b**	[662]	
	Starker Konsens	

8.6 Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)

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

8.6.6.1 Erstlinientherapie

8.95	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad **A**	Bei Vorliegen einer typischen aktivierenden EGFR-Mutation (del 19, L858R) soll Patient*innen mit ECOG 0-2 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
Level of Evidence **1a**	[1072], [1073], [1074], [1075], [1076], [1077], [1078], [1079], [1080], [1081], [1082], [1083], [1084]	
	Starker Konsens	

8.96	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad B	Aufgrund der Überlebensdaten sollte bei Exon 19 deletierten Tumoren bevorzugt Osimertinib in der Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[1085]	
	Starker Konsens	

8.97	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Aufgrund der Überlebens- und/oder Wirksamkeitsdaten bei L858R-Mutationen sollte die Auswahl des Erstlinien-TKI von Effektivität und Toxizität der zugelassenen TKI (Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab, Erlotinib in Kombination mit Ramucirumab) abhängig gemacht werden.	
	Starker Konsens	

8.98	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation sollte bei Patienten mit ECOG 3 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.99	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation kann bei Patienten mit ECOG 4 in der Erstlinientherapie ein EGFR-TKI angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.100	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit uncommon mutations im EGFR der Gruppe 1 sollte die Behandlung mit den EGFR TKI Osimertinib oder Afatinib angeboten werden.	
Level of Evidence **3b**	[1086], [1087], [1083]	
	Starker Konsens	

8.101	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad **A**	Bei Patienten mit EGFR T790M soll die Behandlung mit dem EGFR TKI Osimertinib erfolgen.	
Level of Evidence **1b**	[1088]	
	Starker Konsens	

8.102	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad **A**	Bei Exon-20-Insertionsmutation soll nach Versagen einer platinhaltigen Erstlinienkombinationstherapie eine zielgerichtete Behandlung angeboten werden - zugelassen derzeit (02/22) ist Amivantamab.	
Level of Evidence **3**	[1089]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Phase III Studie: IPASS [1075], [1090]:

Patientenselektion: In einer prospektiv randomisierten Phase III Studie von Mok et al. [1075], [1090]) wurde eine klinische und histologische Präselektion der Patienten durchgeführt. In die Studie wurden 1217 südostasiatische Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom, die nie geraucht hatten (Nie-Raucher = <100 Zigaretten lebenslang) oder die nur leicht geraucht hatten (Ex-Light-Smoker = unter 10 Packyears und Nikotinabstinenz >15 Jahre) eingeschlossen. Der Anteil von Frauen

bzw. Nie-Rauchern betrug 79% bzw. 94%. Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Bei 36% der eingeschlossenen Patienten wurde der EGFR-Mutationsstatus erfolgreich mittels einer PCR-clamp/ARMS Technologie untersucht. Die Untersuchung erfasste ausschließlich aktivierenden Mutationen in Exon 19 und Exon 21. Therapiearme: Die Patienten wurden randomisiert zwischen einer Kombinationstherapie mit Paclitaxel 200 mg/m2 und Carboplatin AUC 6 (bis zu 6 Zyklen) und einer Monotherapie mit Gefitinib 250 mg/die p.o. bis zur Progression der Erkrankung.

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war PFS, das durch die Prüfärzte und nicht unabhängig erhoben wurde. In der EGFR Mutations-positiven Gruppe war der PFS unter Gefitinib signifikant verlängert im Vergleich zu Paclitaxel und Carboplatin, die Hazard-Ratio betrug 0,48 mit einem Signifikanzniveau von p<0,0001.

Sekundäre Endpunkte: Ansprechen: In der Gruppe mit aktivierenden EGF-R-Mutationen betrug die objektive Ansprechrate (ORR) unter Gefitinib 71%, unter Paclitaxel und Carboplatin 47% (p<0,0001), wohingegen die ORR unter Gefitinib bei den EGFR-Wildtyp (WT) Patienten 1% betrug.

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben war in beiden Armen vergleichbar (HR 0,90, p=0,109). In der EGFR-mutierten Gruppe war das Gesamtüberleben identisch zwischen den beiden Armen mit einer HR von 1,0 (p=0,99). In der EGFR-WT Gruppe war das Gesamtüberleben numerisch mit Chemotherapie günstiger (HR 1,18), dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (p=0,309).

Die Lebensqualität wurde mit dem FACT-L Fragebogen und dem TOI gemessen. Mit beiden Messinstrumenten war die Lebensqualität signifikant besser für Gefitinib als für die Chemotherapie (OR 1,34 bzw. 1,78).

Symptomkontrolle: Ebenso wurde die Symptomlinderung mittels des LCS-Scores ermittelt, hier zeigte sich für die Gruppe der mutierten Patienten eine deutliche Verbesserung der Symptome gemessen durch den LCS-Fragebogen (OR 2.7, p=0,0003)

FIRST Signal: Phase III [1076]

Patientenselektion: 309 Patienten mit Adenokarzinom, die nie geraucht hatten, wurden in die Studie eingeschlossen. Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: EGFR Exon 19-21 Mutationen wurden per Sanger-Sequenzierreaktion aus Tumor-DNA bestimmt. Die geringe Rate an detektierten Mutationen wird von den Autoren auf die hohe Rate zytologischer Tumorproben zurückgeführt.

Therapiearme: Die Patienten wurden zwischen einer Kombinationstherapie mit Gemcitabine 1250 mg/m2 d1 und 8 und Cisplatin 80 mg/m2 d1, Wh d 22 für bis zu 9 Zyklen und. einer Monotherapie mit Gefitinib 250 mg/die p.o. bis zur Progression der Erkrankung randomisiert.

Primärer Endpunkt: Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt, dieses war identisch in den beiden Therapiearmen mit einer HR von 0.932, p=0,604.

Sekundäre Endpunkte: Das mediane PFS betrug 5,8 Monate im Geftinib-Arm und 6.4 Monate im Chemotherapie-Arm, der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR 1,198, p=0,138).

Die objektive Ansprechrate betrug für Gefitinib 55,4% und 46% für Chemotherapie (p=0,101). 45,3%.

Die Lebensqualität gemessen durch QLQ-C30 Fragebogen mit einer hohen Rücklaufquote war statistisch signifikant günstiger für Gefitinib bei den Parametern „körperliches Befinden", und „Rollenfunktion" sowie „soziale Funktion". Die Symptomkontrolle war ebenfalls günstiger für Gefitinib.

In einer Subgruppenanalyse wurden die Ergebnisse mit dem EGFR-Mutationsstatus korreliert. EGFR-Mutationsergebnisse lagen nur bei 52 Patienten im Gefitinib-Arm und 43 Patienten im Chemotherapie-Arm vor (31% aller Patienten). Für die EGFR-mutierten Patienten (26 im Gefitinib-Arm, 16 im Chemotherapie-Arm) ergaben sich numerische Unterschiede im PFS (8,0 vs. 6,3 Monate, HR 0,544, p=0,086). In der EGFR-WT Gruppe war das PFS günstiger für die Chemotherapie im Vergleich mit Gefitinib (HR 1,419, p=0,226).

Die ORR betrug in der EGFR-MT 84,6% für Geftinib vs. 37,5% für Chemotherapie (p=0,002). Für die EGFR WT Patienten betrug die ORR 51,9% für Chemotherapie und 25,9% für Gefitinib (p=0,51). Hinsichtlich des primären Endpunktes Überleben ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Subgruppen.

NEJ002 Studie von Maemondo et al. [1078]

Therapiearme: In dieser Studie wurden Patienten zwischen einer Therapie mit Gefitinib oder Paclitaxel/Carboplatin randomisiert. Von den 198 Patienten waren 126 (64%) Frauen, 122 (62%) Nicht-Raucher, 184 (93%) Adenokarzinome, 3 (1,5%) Adenosquamöse Karzinome, 5 (2,5%) Plattenepithelkarzinome, 5 (2,5%) andere, 1 (0,5%) Großzellige Karzinome.

Primärer Endpunkt: Die Ansprechrate und das PFS waren signifikant verbessert im Gefitinib-Arm vs. dem Chemotherapiearm (73,7% vs. 30,7%, p<0,001 und 10,8 vs. 5,4 Monate, HR 0,3, p<0,001).

Sekundäre Endpunkte: Die Überlebensrate war numerisch im Gefitinib-Arm günstiger als im Chemotherapie-Arm mit 30,5 vs. 23,6 Monaten (p=0,31). Die Post-Study Behandlung war Gefitinib be 94,6% der Patienten, die als Erstlinientherapie Paclitaxel und Carboplatin erhielten. Im Gefitinib-Arm erhielten 88,5% der progredienten Patienten Paclitaxel und Carboplatin oder Carboplatin und Gemcitabine.

Die Nebenwirkungsrate Grade >3 waren signifikant höher im Chemotherapie-Arm als im Gefitinib-Arm (71,7% vs. 41,2%, p<0.001).

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Daten zur Symptomkontrolle oder Lebensqualität in der Studie wurden nicht berichtet.

WJTOG3405 Mitsudomi et al., Lancet Oncology 2010 [1077]

Patientenselektion: In einer zweiten Japanischen Studie wurden 172 Pat, 86 Pat. pro Arm, mit aktivierender EGFR-Mutationen eingeschlossen.

Methodik zum Nachweis von EGFR-Mutationen: aktivierende Exon 19 und 21 Mutationen wurden mit unterschiedlichen Methoden wie RFLP-Analyse, Cycleave

Methode, Sanger Sequencing und peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp20 bzw. PCR invader21 nachgewiesen.

Therapiearme: Patienten erhielten Gefitinib 250 mg/die p.o. oder Docetaxel 60 mg/m2 d1 und Cisplatin 80 mg/m2 d1 Wh d 22.

Primärer Endpunkt: In der Gefitinib Gruppe wurde ein PFS von 9,2 Monaten, in der Chemotherapiegruppe von 6,3 Monaten erreicht, die HR betrug 0,49., p<0,0001).

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate war signifikant höher im Gefitinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (62,1% vs. 32,2%, p<0,0001). Das Überleben war noch unreif und nicht unterschiedlich in beiden Armen. Die Nebenwirkungsrate war im Chemotherapie-Arm höher als im Gefitinib-Arm.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Daten zur Symptomkontrolle oder zur Lebensqualität liegen nicht vor.

EURTAC, Rosell et al., Lancet Oncology 2012 [1091]

Patientenselektion: Die EURTAC Studie ist die einzige prospektiv randomisierte Studie, die ausschließlich kaukasische Patienten untersuchte. In der Studie wurden 174 Patienten mit einer nachgewiesenen aktivierenden EGFR-Mutation der Exons 19 oder 21 eingeschlossen, diese mussten mit 2 molekularbiologischen Methoden (Sanger-Sequenzierung und Fragment-Längen-Polymorphismus für Exon 19 Deletionen/Insertionen und TaqMan Ansatz für Exon 21 Mutationen) nachgewiesen sein.

Therapiearme: Die Patienten wurden 1:1 randomisiert in den experimentellen Arm Erlotinib 150 mg/die p.o. oder einen Chemotherapie-Arm, der Gemcitabine 1250 mg/m2 d1+8 + Cisplatin 75 mg/m2 oder Gemcitabine 1000 mg/m2 d1+8 + Carboplatin AUC 6,0 oder Docetaxel 75 mg/m2 d1 + Cisplatin 75 mg/m2 oder Docetaxel 75 mg/m2 d1+ Carboplatin AUC 6,0 vorsah.

Primärer Endpunkt: Primärer Endpunkt der Studie war PFS. Im Rahmen einer geplanten Interims-Analyse wurde die Rekrutierung gestoppt, da der Endpunkt PFS statistisch signifikant unterschiedlich war: Erlotinib-Arm 9,7 Monate vs. Chemotherapie-Arm 5,2 Monate (HR 0,37, p<0,0001).

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate der Intention to treat Population betrug 58% vs 15% im Erlotinib vs. Chemotherapie-Arm. 66 der 87 Patienten (76%) im Chemotherapie-Arm erhielten Erlotinib beim Progress. Keine Unterschiede wurden im Gesamtüberleben gesehen, dieses betrug im Erlotinib-Arm 19,3 Monate, im Chemotherapie-Arm 19,5 Monate. Das Toxizitätsprofil war zugunsten von Erlotinib deutlich geringer ausgeprägt, 13% der Patienten im Erlotinib-Arm und 23% im Chemotherapie-Arm beendeten die Therapie wegen Nebenwirkungen.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Belastbare Untersuchungen zur Lebensqualität liegen wegen einer geringen Rücklaufrate nicht vor.

OPTIMAL [1082]

Patientenselektion: In der Optimal-Studie wurden 165 chinesische Patienten (Adenokarzinome 88%) und einer aktivierenden EGFR-Mutation der Exone 19 und 21 und einem ECOG PS 0-2 aufgenommen.

Methodik zum Nachweis von EGFR-Mutationen: Unterschiedliche Methoden kamen zum Einsatz, sowohl klassische Sanger Sequenzierung, wie auch ein TayMan Ansatz zur Detektion von Exon 21 Mutationen und RFLP Analyse zur Detektion von Exon 19 Längenunterschieden.

Therapiearme: Die Patienten erhielten im experimentellen Arm Erlotinib 150 mg/die p.o. (83 Patienten), im Standardarm (82 Patienten) Gemcitabine 1000 mg/m2 d1 + 8 und Carboplatin AUC 5,0 d1.

Primärer Endpunkt: Das PFS war mit 4,6 vs. 13,1 Monate und einer Hazard Ratio von 0,16 statistisch signifikant verbessert, allerdings war keine zentrale Überprüfung des PFS in der Studie vorgesehen.

Sekundäre Endpunkte: Die Ansprechrate betrug 36% vs. 83%, die disease control rate 82 vs. 96% (Standard-Arm vs. experimenteller Arm).

Die hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität waren signifikant günstiger für die experimentelle Therapie. Bei einer cross-over-rate von 78 % im Chemotherapie-Arm und 61% im Erlotinib-Arm war das Überleben nicht statistisch signifikant unterschiedlich, das mediane Überleben im experimentellen Arm betrug 22,6%, im Standardarm 28,8%.

Lebensqualität/Symptomkontrolle: Lebensqualitätsanalysen wurden bisher nicht berichtet.

LUX LUNG 3 [1079], [1081]

Patientenselektion: In der LUX-Lung 3 wurden 1269 Patienten (ECOG 0,1) mit einem metastasierten (wet IIIB oder IV nach UICC 6) Adenokarzinom auf den Nachweis von aktivierenden Mutationen der Exone 18-21 gescreent und 345 Patienten eingeschlossen und randomisiert.

Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Tumormaterial wurde auf das Vorliegen einer aktivierenden EGFR Mutation der Exone 18 bis 21 mit einer ARMS-Technologie (Therascreen) getestet. Bei 452 Patienten wurde eine Mutation nachgewiesen, 107 Patienten waren Screen Failures. Eine separate Auswertung der „common mutations" (Exon 19 Deletionen und Exon 21 L858R) war vorgesehen.

Therapiearme: 230 Patienten wurden für die Therapie mit Afatinib randomisiert, 115 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Pemetrexed 500 mg/m2 und Cisplatin 75 mg/m2 d1, Wh d 22. 26% der Patienten waren Kaukasier, 72 % Ostasiaten, 2% anderer genetischer Herkunft.

Primärer Endpunkt: Das Progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm betrug 11,1 Monate, im Standardarm 6,9 Monate. Bezogen auf die Patienten mit einer typischen aktivierenden Mutation (sog. common mutations) in den Exons 19 und 21 betrug das PFS 13,6 Monate im experimentellen und 6,9 Monate im Standardarm. Diese Unterschiede waren hoch statistisch signifikant unterschiedlich.

Sekundäre Endpunkte: Die Symptomkontrolle (Husten, Luftnot, Schmerzen) sowie die Lebensqualitätsanalysen waren bis auf emotional und social functioning statistisch signifikant besser im experimentellen Arm. Die Ansprechrate betrug 60 vs. 22%.

Überlebensdaten: Die Überlebensdaten wurden separat für die common mutations, d.h. Exon 19 und Exon 21 ausgewertet. Für die Exon 19 Deletionen konnte gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed ein Vorteil im medianen Überleben von 12,2 Monaten (33,3 vs. 21,1 Monate, HR 0,54, p=0,0015) gezeigt werden. Für die Exon 21 L858R konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden (Afatinib 27,6 vs. Pemetrexed 40,3 Monate, HR 1,3, p=0,29. Signifikante Unterschiede im „post study treatment" zwischen den beiden Therapieramen lagen nicht vor (76 vs. 86% für Exon 19 Afatinib vs. Chemotherapiearm, 81 vs 83% für Exon 21 Afatinib vs. Chemotherapiearm) [1079], [1081].

In der Lux Lung 3 Studie konnten erstmalig auch Kaukasier und Asiaten betreffs der Endpunkte in einer Studie verglichen werden. Hier konnte hinsichtlich des Überlebens keine Unterschiede zwischen Ethnizitäten erhoben werden.

Lux Lung 6 [1092]**:**

Patientenselektion: In der LUX-Lung 6 wurden 910 Patienten (ECOG 0,1) mit einem metastasierten (wet IIIB oder IV nach UICC 6) Adenokarzinom auf den Nachweis von aktivierenden Mutationen der Exone 18-21 gescreent und 364 wurden eingeschlossen und randomisiert. Die Studie wurde ausschließlich in Südostasien (China, Thailand, Südkorea) durchgeführt.

Methodik zum Nachweis der EGFR-Mutation: Tumormaterial wurde auf das Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation der Exone 18 bis 21 mit einer ARMS-Technologie (Therascreen EGFR 29) getestet. Die Patienten wurden gemäß common mutations oder uncommon mutations stratifiziert.

Therapiearme: 242 Patienten wurden für die Therapie mit Afatinib randomisiert, 122 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Gemcitabine 1000 mg/m2 d1, 8 und Cisplatin 75 mg/m2 d1 Whd. d 22.

Primärer Endpunkt: Das Progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm betrug 11,1 Monate, im Standardarm 5,6 Monate (HR 0,28, p < 0,0001). Bezogen auf die Patienten mit einer typischen aktivierenden Mutation (sog. common mutations) in den Exons 19 und 21 betrug die HR 0,25. Diese Unterschiede waren hoch statistisch signifikant unterschiedlich.

Sekundäre Endpunkte: Die Symptomkontrolle (Husten, Luftnot, Schmerzen) sowie die Lebensqualitätsanalysen waren besser im experimentellen Arm.

Die Ansprechrate betrug 74,4 vs. 31,1%.

Überlebensdaten: Die Überlebensdaten wurden separat für die common mutations, d.h. Exon 19 und Exon 21 ausgewertet. Für die Exon 19 Deletionen konnte gegenüber der Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabine ein Vorteil im medianen Überleben von 13,0 Monaten (31,4 vs. 18,4 Monate, HR 0,64, p=0,0023) gezeigt werden. Für die Exon 21 L858R konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden (Afatinib 19,6 vs. Pemetrexed 24,3 Monate, HR 1,22, p=0,34). Signifikante Unterschiede im „post study treatment" zwischen den beiden Therapieramen lagen nicht vor (72 vs. 63% für Exon 19 Afatinib vs. Chemotherapiearm, 52 vs 67% für Exon 21 Afatinib vs. Chemotherapiearm) [1081], [1092].

Metaanalysen:

In der Metaanalyse von Lee et al. JCO 2015 wurden 1649 Patienten hinsichtlich des Endpunktes PFS bezogen auf Afatinib, Erlotinib und Gefitinib gegenüber Chemotherapie überprüft [1093]. Hier konnte für den Endpunkt PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gesamtpopulation (HR 0,37, CI 0,32 bis 0,42) erhoben werden. Die HR war 0,24 (CI 0,2 bis 0,29) für Patienten mit Exon 19 Deletionen und nur 0,48 (CI 0,39 bis 0,58) für Patienten mit Exon 21 Deletionen. Frauen hatten eine HR von 0,33 (CI 0,28 bis 0.38) vs. Männer HR 0,45 (CI 0,36 bis 0,55). PS, Alter, Ethnie, Histologie hatten keinen Einfluss auf das PFS. In einer zweiten Metaanalyse, in der individuelle Patientendaten eingegangen sind, konnten Erlotinib und Gefitinib keinen Überlebensvorteil bei Exon 19 deletierten Patienten zeigen [1094].

Ein Cochrane Review (letzte Recherche 07/2020) schloss ingesamt 22 RCTs zu den TKIs Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab und Icotinib (keine Zulassung außerhalb Chinas) ein. Es zeigten sich jeweils Vorteile im progressionsfreien Überleben (Erlotinib: HR 0.31; 95% (CI) 0.25 to 0.39; 583 participants; high-certainty evidence; Gefitinib: versus paclitaxel plus carboplatin HR 0.39; 95% CI 0.32 to 0.48; 491 participants high-certainty evidence), versus pemetrexed plus carboplatin with pemetrexed maintenance a HR 0.59; 95% CI 0.46 to 0.74; 371 participants, moderate-certainty evidence). Afatinib: HR 0.42; 95% CI 0.34 to 0.53; 709 participants high-certainty evidence) sowie im Ansprechen. Für Afatinib, Erlotinib, Gefitinib ergaben sich außerdem Vorteile in Bezug auf Lebensqualitätsparameter. Vorteile bzgl. des Gesamtüberlebens wurde nicht ermittelt, wobei die Autor*innen hierzu auf die zulässigen Therapiewechsel in den Studien als Confounder [1072].

Phase IIB Studie Head to Head Vergleich TKI: Lux Lung 7 [1095], [1096].

In einer Phase IIB wurden erste Daten zum Head-to Head Vergleich von Gefitinib gegen Afatinib bei 319 Patienten mit einer Del 19 oder einer Exon 21 L8585R geprüft. 319 Patienten wurden randomisiert, Afatinib erhielten 160, Gefitinib 159). Der primäre Endpunkt PFS war statistisch signifikant zugunsten von Afatinib verbessert (HR = 0,73; p = 0.0165), die Ansprechrate betrug 70% vs 56%, p = 0.0083) bei allen Mutationen, 73 vs. 66% bei Exon 19 Deletionen und 66 vs. 42% bei Exon 21 L858R Mutationen. Überlebensdaten liegen noch nicht vor, die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Toxizität lag in beiden Armen bei 6.3%.

ARCHER

Phase III Studie Head to Head Vergleich TKI Erst- vs. Zweitgeneration: ARCHER

In einer Phase III Studie wurden ausschließlich Patienten mit common mutations (Exon 19 Deletionen und Exon 21 Mutationen) ohne ZNS-Metastasen eingeschlossen. 227 Patienten erhielten Dacomitinib, 225 Patienten erhielten Gefitinib. Stratifikationsmerkmale waren Ethnizität (Asiaten vs. non-Asiaten) und Mutationstyp. Der primäre Endpunkt war PFS, dieser wurde bereits 2017 berichtet. Das PFS wurde signifikant durch Dacomitinib vs. Gefitinib verbessert mit einer HR von 0,59 (95% CI, 0,47 bis 0,74; P<0,001). Das mediane PFS betrug 14,7 Monate mit Dacomitinib vs. 9,2 Monate mit Gefitinib. Die Ansprechrate (ORR) war bei beiden Substanzen ähnlich: Dacomitinib: 170/227 Patienten (74,9%), Gefitinib: 161/225 Patienten (71.6%). Die finalen OS Ergebnisse wurden 2018 publiziert [1097]. Mit einer medianen Nachbeobachtung von 31,3 Monaten war die HR für das OS mit 0,76 (95% CI, 0.582 to 0.993; two-sided P = .044) statistisch signifikant besser für Dacomitinib vs. Gefitinib,

das mediane OS betrug 34,1 Monate vs. 26,8 Monate für Dacomitinib vs. Gefitinib. Beim ESMO ASIA Kongress 2018 wurden aktualisierte Daten mit einer medianen Nachbeobachtung von 47,9 Monaten vorgestellt. Das mediane OS war für Dacomitinib mit 34,1 (95% CI: 29,5 bis 39,8) vs. Gefitinib 27,0 Monate (95% CI 24,4 bis 31,6) statistisch signifikant günstiger für Dacomitinib (HR 0,748 (955 CI 0,591 bis0,947), p = 0,0155 (zweiseitiger Test) [1098]. Die präspezifizierte Subgruppe der Asiaten hatte einen signifikanten Überlebensvorteil (Dacomitinib vs. Gefitinib: 27,7 vs. 29,2 Monate, HR 0,759, p=0,457 (zweiseitig), wohingegen der OS-Vorteil nicht signifikant war für die Nicht-Asiaten.

Für die präspezifizierte Subgruppenanalyse des Mutationstyps konnte kein signifikanter Überlebensvorteil bei Exon 19 Deletionen gefunden werden (medianes OS für Dacomitinib vs. Gefitinib: 36,7 vs. 30,8 Monate, HR 0,847, p=0,3). Im Gegensatz dazu wurde ein signifikante Überlebensvorteil für die Exon 21 Mutationen gefunden: Dacomitinib vs. Gefitinib: 32,5 vs. 23,2 Monate (HR 0,665, p=0,02 (zweiseitiger Test). Patienten mit einer Dosisreduktion von Dacomitinib hatten keine Überlebensnachteil durch die Dosisreduktion [1098].

FLAURA

Phase III Studie Head to Head Vergleich TKI Erst- vs. Drittgenerations-TKI: FLAURA

Die Flaura Studie verglich die Behandlung mit Erstgenerations-EGFR TKI (Gefitinib oder Erlotinib) mit dem Drittgenerations-TKI [1099]. 556 Patienten mit common mutations (Exon 19, Exon 21) wurden randomisiert, Primärer Endpunkt war das PFS. Stratifikationsmerkmale waren Ethnizität (Asiaten vs. non-Asiaten), Exon 19 vs. Exon 21 Mutationen und ZNS-Metastasen. Das mediane PFS im Osimertinib-Arm war signifikant länger als im Erst-Generations-TKI Arm (18,9 Monaten vs. 10,2 Monate, HR 0,46; 95% CI: 0,37 bis 0,57; p<0,001) [1099]. Die Ansprechrate (ORR) war vergleichbar mit 80% für Osimertinib und 76% mit Erst-Generations-TKI (OR (odds ratio): 1,27; 95% CI, 0,85 bis1,90; p = 0.24). In der finalen OS Analyse betrug des mediane OS 38,6 Monate (95% CI: 34,5 bis 41,8) im Osimertinib-Arm und 31,8 Monate (95% CI, 26,6 bis 36,0) im Kontroll-Arm HR: 0,799; 95,05% CI: 0,64 bis 1,00; p = 0,046) [1085]. In der präspezifizierten Subgruppenanalyse betrug die HR für das OS für Asiaten 1,0 (95% CI 0,75-1,32), für nicht-Asiaten 0,54 (0,38-0,77). Für die präspezifizierte Subgruppen Exon 19 vs. 21 betrug die HR für Exon 21 1,00 (0,71-1,4), für Exon 19 0,68 (CI 0,51-0,9). Diese Unterschiede ließen sich nicht durch die post-study Behandlung erklären, da diese niedriger lag bei Asiaten und Exon 21 als bei nicht Asiaten und Del 19 Patienten.

Keine differentiellen Signale für das OS konnten für Patienten mit oder ohne ZNS-Metastasen erhoben werden, in der FLAURA Studie wurde das PFS im ZNS nicht obligatorisch mit regelmäßiger Bildgebung überprüft.

EGFR TKI nach 1st line Chemotherapie

Es ist darauf hinzuwirken, dass die Systemtherapie erst nach Eintreffen der molekularen Befunde gestartet werden soll. In Fällen, in denen ein hoher Therapiedruck besteht, kann bei molekular unbekanntem Status die Therapie mit einer Chemotherapie oder Chemo-Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie begonnen werden. Dann stellt sich die Frage der Fortsetzung der Chemotherapie oder Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie. Generell ist diese Frage

bisher in Studien nicht geprüft worden. Eine Studie mit Erlotinib konnte für die Patienten, die Erlotinib in der 1st line oder 2nd line erhalten haben, keinen Unterschied in der Effektivität des EGFR TKI finden. Dennoch wird empfohlen, wegen der bessern Verträglichkeit, geringeren Toxizität und höheren Effektivität die Therapie von der Chemotherapie auf den EGFR Inhibitor zu wechseln [1100].

Uncommon mutations [1083]

Die atypischen EGFR-Mutationen

Diese repräsentieren ca. 10% der EGFR-Mutationen und umfassen mehrheitlich Mutationen in Exon 18 (v.a. G719X) und Exon 21 (v.a. L891Q), aber auch seltene Mutationen in Exon 19 und 20 sowie compound mutations. Eine retrospektive Analyse von 32 Patienten aus den LUXLung 2,3 und 6 Studien ergab eine Ansprechrate von 66%, die DOR-Rate nach 12Mon. betrug 52%, eine Zulassungserweiterung der FDA wurde hierauf ausgesprochen. In einem großen retrospektiven Datenpool von 693 Patienten zeigte die Behandlung mit Afatinib eine ORR von 60% und eine DOR von ca. 17 Mon [1101]. Die einzige prospektive Studie wurde 2019 veröffentlicht mit Osimertinib bei 36 Patienten und einer ORR von 50% und einem med. PFS von 8.2 Mon. [1102]

Exon 20 Insertionsmutationen

Bei Exon 20 Insertionen sind die Erst- und Zweit-Generations-TKI unwirksam und sollten nicht eingesetzt werden (ORR (8,7%), PFS (2,7 Monate), OS 9,2 Monate) - Referenz!) Eine Ausnahme können Patienten darstellen mit einer EGFR A763_Y764insFQEA Insertion [1103]. Patienten mit EGFR-Exon 20 Insertionen sollten in der ersten Therapielinie wie EGFR-WT-Patienten behandelt werden, wobei bei auch bei einer hohen PD-L1 Expression die Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint Inhibitor nicht belegt ist. Mit dem bispezifischen Antikörper Amivantamab konnten nach Versagen mindestens einer platinhaltigen Vortherapie ein Ansprechen in 40% mit einer medianen Ansprechdauer von 11,1 Monaten, ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,3 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 22,8 Monaten erreicht werden [1089]. Weitere Exon20-spezifische Substanzen, die auch bei EGFR Exon 20 ins zu einer wirksamen Inaktivierung des mutierten EGFR führen, werden derzeit in Studien überprüft [1083]. Eine Wirksamkeit hatte auch die Behandlung mit Osimertinib in der doppelten Dosis von 160 mg täglich in einer Phase 2 Studie mit einer Ansprechrate von 25% und einem medianen PFS von 9.7 Monaten gezeigt [1104].

Für Patienten ECOG 3 und 4 liegen keine Daten vor. Diese Patienten sind i.d.R. keine Kandidaten für eine Chemotherapie und oft auch nur bedingt für eine Immuntherapie. In Anbetracht der guten Verträglichkeit der TKI-Therapie sollte daher gerade auch bei diesen Patienten eine Testung auf eine EGFR Mutation durchgeführt werden und bei Nachweis einer aktivierenden EGFR Mutation eine TKI Therapie angeboten werden.

EGFR TKI in Kombination mit Antiangiogenese-Inhibitoren: In einer rein japanischen Phase-II-Studie wurde die Effektivität einer Erstlinientherapie mit Bevacizumab und Erlotinib vs. Erlotinib geprüft [1105]. In der Studie waren etwa 1/3 der Patienten aktive Raucher, was bei EGFR-mutierten kaukasische Patienten sehr selten ist. Der primäre Endpunkt war PFS. Das mediane PFS betrug 16,0 Monate vs. 9.7 Monate im Kombinationsarm vs. Erlotinib (HR 0,54, log-rank test p=0·0015) Die Toxizität war im Kombinationsarm deutlich gegenüber dem Erlotinib-Arm erhöht, z.B. Bluthochdruck

(60 vs. 10 %), Proteinurie (8 vs. 0 %), Blutungen (72 vs. 29 %), Fatigue (13 vs. 4 %) [1105].

(Auch die schweren Nebenwirkungen (=/> CTC Grad 3) waren im Kombinationsarm häufiger als im Kontrollarm: Bluthochdruck (60% vs 8%)), Hautausschlag (25% vs 19%), Proteinurie (8% vs 0%), Blutungsereignisse (3% vs 0%). Die Häufigkeit der SAEs war in beiden Armen vergleichbar (24% vs 25% im Kontrollarm) [1105].

Die Ansprechrate war mit 69 % vs. 63 % nicht verbessert, wobei sich allerdings ein Unterschied in der Tumorkontrollrate fand (99% vs. 88%, p 0.018). Für die Überlebenszeit zeigte sich in einer vorläufigen Analyse mit einem hohen Anteil an zensierten Patienten kein Unterschied. Lebensqualitätsanalysen liegen nicht vor. Der Vorteil von Bevacizumab bzgl. PFS war in der Gruppe der Raucher mit einer HR von 0,35 (95 % CI 0,17–0,74) besonders ausgeprägt, bei den Nicht-Rauchern war die HR nicht signifikant (HR 0,64, 95% CI (0,40–1,03). Der Wirkmechanismus der Kombination ist nicht durch eine erhöhte Ansprechrate erklärt, über die nach Versagen auftretenden Resistenzmechanismen (s. u.) ist nichts bekannt. Die Kombination wurde 2016 durch die EMA zugelassen. Ein Einsatz sollte wegen der unsicheren Datenlage, der fraglichen Übertragbarkeit der Daten auf kaukasische Patienten betreffs insbesondere Toxizität, des fehlenden Überlebensvorteils sowie der fehlenden Lebensqualitätsanalysen sehr wohl gegen den Standard einer TKI-Monotherapie abgewogen werden.

In einer zweiten Phase III Studie wurde ein Anti-VEGFR2 Antikörper, Ramucirumab, zusammen mit Erlotinib bei Patienten mit common (Exon 19 oder Exon 21) EGFR-Mutationen, ECOG 0 oder 1 und Fehlen von ZNS-Metastasen gegen Erlotinib alleine getestet. Stratifikationsmerkmale waren Geschlecht, geographische Region, EGFR Mutations-Typ und EGFR-Testmethode. Primärer Endpunkt war PFS. 499 Patienten wurden eingeschlossen und randomisiert, 224 zum experimentellen Arm (Erlotinib + Ramucirumab) und 225 zum Kontrollarm (Erlotinib allein). Das mediane Follow-up betrug 20,7 Monate. PFS war signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: 19,4 Monate (95% CI: 15,4–21,6) vs. 12,4 Monate (11,0–13,5), HR 0,59 (95% CI: 0,46–0,76) p<0,0001. Die Toxizität bezogen auf Grad 3–4 Behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen war im experimentellen Arm höher als im Kontrollarm: 159/221 (72%) vs 121/225 (54%). Überlebensdaten liegen nicht vor, die Rate an T790M Resistenzmutationen als Ausdruck einer akquirierten Resistenz war in beiden Armen vergleichbar. Die Datenlage für EGFR TKI und Anti-angiogenese-Inhibitoren hat sich mit der Studie nicht verändert, die finalen OS-Daten sollten bis zu einer generellen Empfehlung abgewartet werden.

Eine weitere Studie von Gefitinib und Apatinib, einem VEGFR-TKI wurde beim ESMO 2020 vorgestellt: 313 Patienten wurden eingeschlossen (AG Arm, n=157; G Arm, n=156). Mediane Nachverfolgung betrug 15,8 Monate. Das mediane PFS durch unabhängiges radiologisches Review betrug 13,7 vs 10,2 Monate im AG vs. G Arm (HR = 0,71, 95% CI 0.54-0.95; p = 0.0189). Die OS-Daten sind unreif mit einer Reife von nur (29,4% Ereignissen. ORR war 77,1% vs. 73.7% im AG vs. G Arm (p = 0,5572). Patienten mit einer ex19del hatten eine besser HR für das PFS als Patienten mit Exon 21 Mutation L858R (HR = 0,67, 0,45-0,99; 0,72, 0,48-1,09). Patienten mit einer TP53 exon 8 Mutation hatten einen signifikanten Benefit von der dualen Blockade (HR = 0,24, 0,06-0,91). Grad 3-4 Nebenwirkungen waren in den beiden Armen vergleichbar, mit Ausnahme eines Anstieges von Bluthochdruck und Proteinurie (46,5%; 17,8%) im AG Arm. Diese Studie ist die erste, die prospektiv einen Vorteil für komutierte

Patienten durch eine Kombinationstherapie aufzeigt. Zukünftige Studien sollten daher TP53 Mutationen als Stratifikationsmerkmal inkludieren [1106].

Eine Phase II Studie, die die Kombination von Osimertinib +/- Bevacizumab bei T790M + Patienten untersuchte, war sowohl für das PFS als auch für das OS negativ [1107], 87 Patienten wurden randomisiert, die ORR war mit 68 vs. 54% besser, das PFS war mit 9,4 vs. 13,5 Monaten nicht besser, HR 1,44, p=0,2, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Angiogenese-typische Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Proteinurie waren wie erwartet erhöht im Kombinationsarm.

Phase III Gefitinib vs. Gefitinib + Pemetrexed + Carboplatin NEJ009 [1108], [1109]

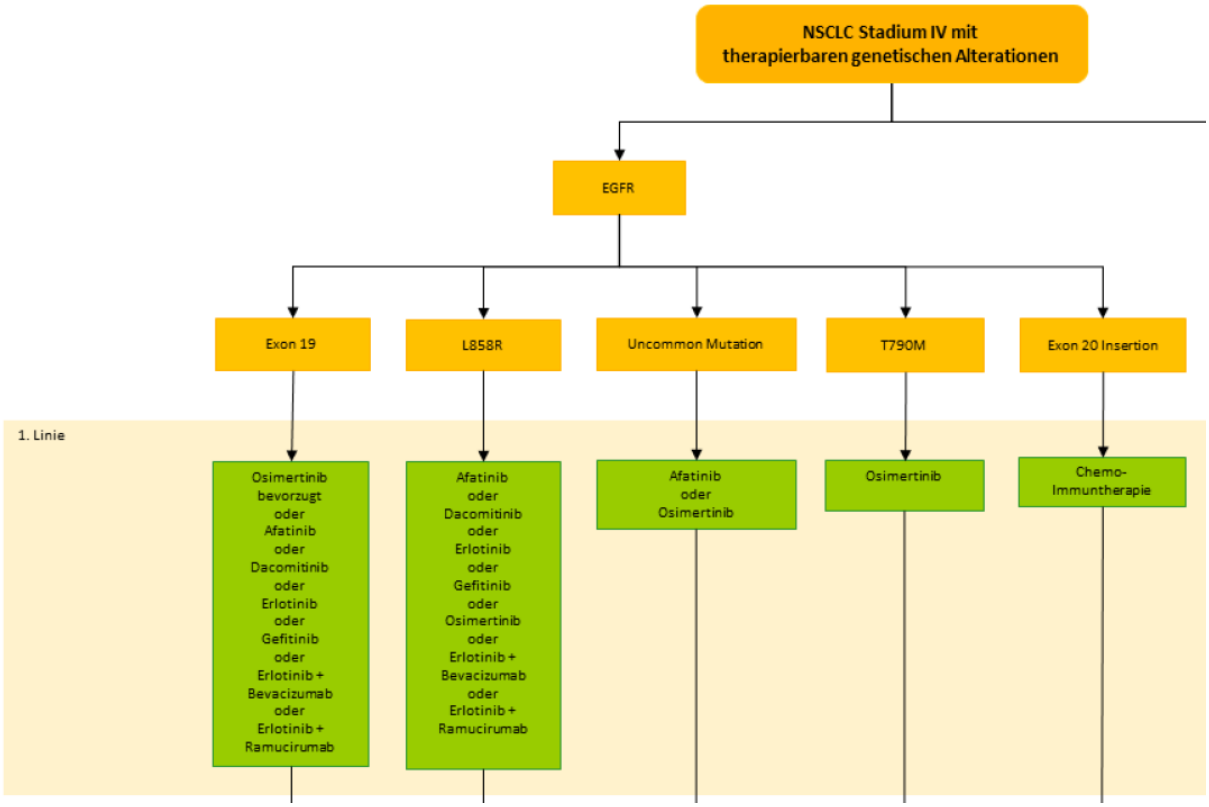
Die NEJ009 Studie schloss ausschließlich japanische Patienten mit EGFR-Mutationen ein und randomisierte zwischen Gefitinib in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed versus Gefitinib allein. Endpunkte waren PFS, PFS2, und OS, diese wurden sequentiell hierarchisch analysiert. Der experimentelle Arm (Gefitinib + Chemotherapie) zeigte eine höhere Ansprechrate als der Gefitinib Kontroll-Arm: ORR, 84% vs 67% (p<0,001)- Das PFS war im experimentellen Arm mit 20,9 vs 11,9 Monaten und einer HR von 0,490 (p< 0,001) hochsignifikant überlegen. Das PFS2 war nicht signifikant unterschiedlich 20,9 vs 18,0 Monate; p = 0,092). Das mediane OS im experimentellen Arm war signifikant länger als im Kontroll-Arm: 50,9 vs 38,8 Monate, HR 0,722, p = 0,021, medianes Follow-up 45 Monate). Die Rate an Grad 3 therapieassoziierten Nebenwirkungen wie hämatologische Toxizität war mit 65,3 vs. 31,0% im experimentellen Arm höher als im Kontroll-Arm. Keine Lebensqualitäts-Unterschiede konnten zwischen den beiden Armen detektiert werden. Der Anteil von Patienten, die eine post-study Behandlung erhielten, betrug im experimentellen vs. Kontrollarm 87,2% (116/133) vs. 95% (151/159). Eine Platin-Doublette erhielten 77,4 % der Patienten im Kontrollarm, der Anteil von Osimertinib-Nachbehandlung betrug 29/133 (31,6%) im experimentellen Arm und 37/159 (23,3%) im Kontroll-Arm. Das mediane Überleben von Patienten, die Osimertinib im experimentellen Arm erhalten haben, wurde nicht erreicht, im Kontrollarm betrug es 74,4 Monate. Das mediane OS für Patienten ohne Osimertinib betrug 43,8 vs. 29,8 Monate (experimenteller Arm vs. Kontroll-Arm).

Indische Studie mit Chemo + Gefitinib

Phase III Studie monozentrisch Gefitinib vs. Gefitinib + Chemotherapie bei EGFR-mutierten Patienten

Patienten mit einer sensitivierenden EGFR-Mutation, zu 97% (Kombination) bzw. 96% (Gefitinib allein) Exon 19 bzw. 21 Mutationen wurden randomisiert und erhielten entweder Pemetrexed und Carboplatin und Gefitinib für 4 Zyklen, dann Pemetrexed und Gefitinib Erhaltung (experimenteller Arm) oder Gefitinib allein. Primärer Endpunkt war das PFS, sekundärer Endpunkte OS, ORR und Toxizität. 174 Patienten erhielten die Kombination, 174 Gefitinib allein. 18% der Patienten hatten ZNS-Metastasen. Die mediane Nachbeobachtungszeit war mit 17 Monaten sehr kurz. ORR war signifikant unterschiedlich zugunsten des experimentellen Arms: 75% vs. 63%, p=0,01. PFS war signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: 16 (CI 95% 13,5-18,5) vs. 8,0 Monate (CI 95% 7,0-9,0) mit einer HR von 0,51 (CI 95%: 0,39-0,66, p<0,001). Medianes OS war ebenfalls signifikant länger im experimentellen Arm vs. dem Kontrollarm: nicht erreicht vs. 17 Monate (95% CI 13,5 -20,5 Monate), HR 0,45

(95% CI 0,31 – 0,65, p<0,001. Grad 3 Toxizitäten wurden bei 51% der Patienten im experimentellen vs. 25% im Kontrollarm beobachtet (p<0,001). Die Post-study Behandlung war mit 20 und 39% gering, nur 11 bzw. 15% der Patienten erhielten Osimertinib.



National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [12].

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
  - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR

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

LoE/ GoR

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

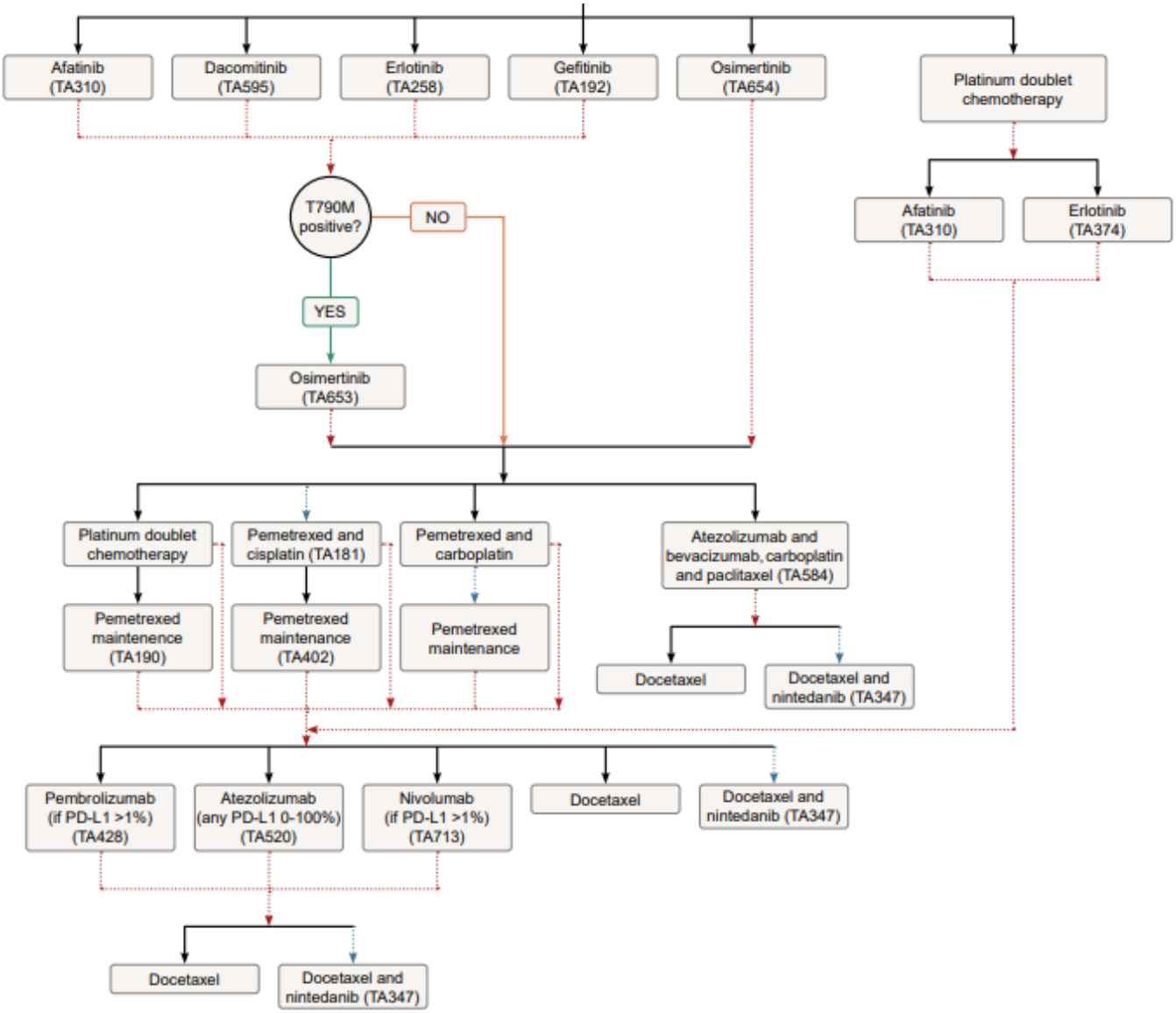
Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- July 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on dabrafenib and trametinib, for squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer; added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib, for non-squamous non-small-cell lung cancer; added the NICE technology appraisal guidance on selpercatinib, for squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer; updated the treatment options in the pathways for EGFR-TK positive, KRAS G12C positive and METex14 skipping alteration non-small-cell lung cancer.
- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

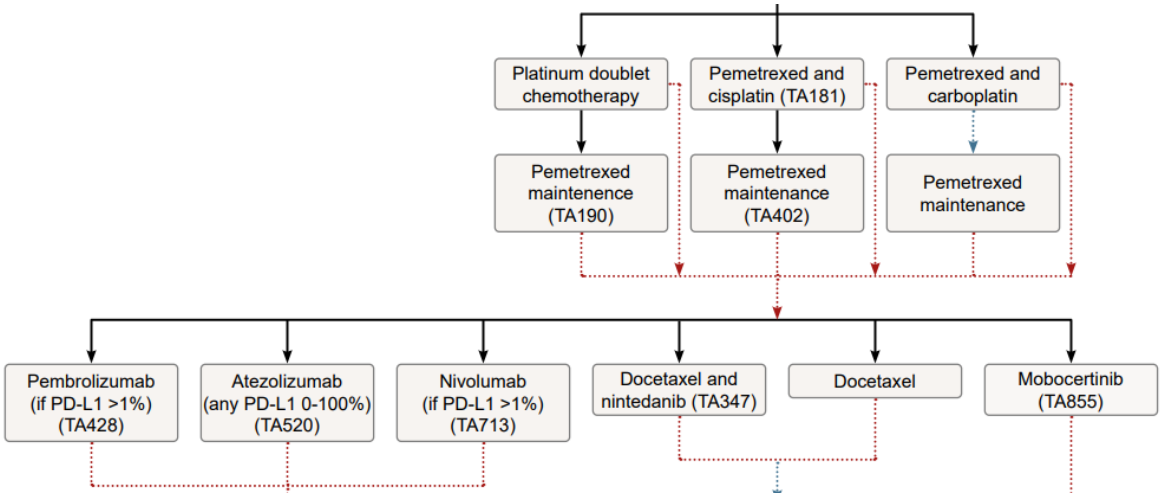
Empfehlungen

1.8 Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer

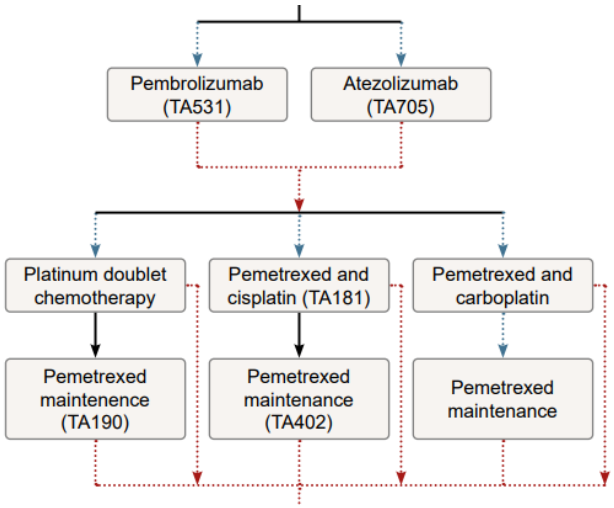
EGFR positive



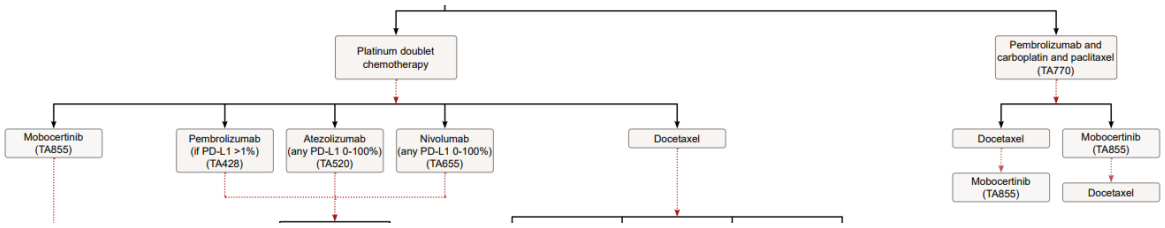
EGFREx20 insertion positive, PD-L1<50 %, non squamos



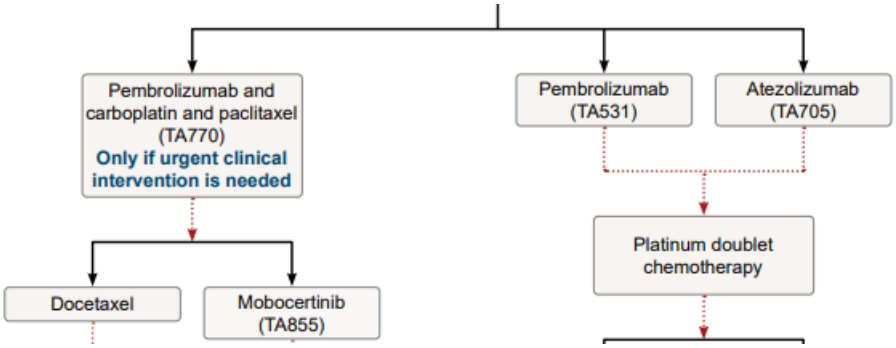
EGFREx20 insertion positive, PD-L1≥50 %, non squamos



EGFREx20 insertion positive, PD-L1<50 %, squamos



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



Passiglia F et al., 2020 [13].

Italian Association of Medical Oncologyg (AIOM)

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [6]

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

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

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

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

benefits are higher than risks)

Recommendations

Table 1
Clinical Recommendations for the Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring *"classic"* (exon 19 deletions, L858R) *EGFR* mutations, first-line therapy with osimertinib should be considered as treatment of choice, compared to first-generation EGFR inhibitors (gefitinib, erlotinib).	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring *"classic"* (exon 19 deletions, L858R) *EGFR* mutations, first-line therapy with an EGFR inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring *EGFR* mutations, who experienced radiological progression to first/second generation EGFR inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had *T790M* mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy).	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring *ALK* rearrangements, first-line therapy with alectinib should be considered as treatment of choice compared to crizotinib.	Strong for
Moderate	For patients with metastatic NSCLC harboring *ALK* rearrangements, first-line therapy with crizotinib or ceritinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Low	For patients with metastatic NSCLC harboring *ALK* rearrangements, who experienced radiological progression to crizotinib, second-line therapy with ceritinib or alectinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy.	Strong for
Very low	For patients with metastatic NSCLC harboring *ROS1* rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice.	Strong for

Oncogene-addicted NSCLC

With regard to "uncommon" EGFR alterations, mutations or duplications occurring in exon 18–21 may be suitable for treatment with gefitinib, erlotinib or afatinib, whereas exon 20 insertions or de novo T790M mutation are considered not responsive to first- and second generation TKIs (Yang et al., 2015; Wu and Yu CJ, 2011; Yu HA1 and Hellmann, 2014; Kuiper et al., 2016; Klughammer et al., 2016; Chang et al., 2019). Nevertheless, considering its pharmacological profile and proved activity in pretreated patients, osimertinib may be considered for the treatment of baseline T790M-mutant NSCLC, while not enough data are available for its application in exon 20 insertion mutations (Fang et al., 2019).

For those patients who still continue to be treated with upfront first or second-generation EGFR TKIs, disease progression usually occurs after 9–13 months of therapy, with approximately 60 % of cases developing EGFR exon 20 T790M resistance mutation. When T790M mutation is detected, treatment with osimertinib should be administered as second-line therapy, given its superiority compared to platinum/pemetrexed-based chemotherapy in the phase 3 AURA 3 study, in terms of investigator-assessed PFS (median 10.1 versus 4.4 months, HR 0.30, 95 % CI 0.23-0.41, p<0.001), ORR, intracranial activity and efficacy, safety profile and patient-reported outcomes (Mok et al., 2017; Wu et al., 2018a). Considering these results, all EGFR-mutated patients progressing under first- or second-generation TKI should be tested for T790M resistance mutation, whose presence should be first sought in circulating tumor DNA (ctDNA, i.e. through a blood sample) and afterwards, if negative on ctDNA, within a metastatic site accessible for re-biopsy (Passiglia et al., 2018; Oxnard et al., 2016). When T790M is absent both in ctDNA and tumor tissue, histology-driven chemotherapy regimens should be proposed. However the recent advent of osimertinib in first-line setting will inevitably reduce the number of requests regarding both ctDNA and tissue T790M molecular testing in clinical practice. Additional resistance mechanisms to EGFR TKI include, among the others, MET and HER2 amplifications, additional EGFR mutations (i.e. C797S for osimertinib) and phenotype transformation into small cell lung cancer (SCLC) (Sequist et al., 2011; Le et al., 2018). Treatment should be adapted according to the resistance mechanism detected (i.e. chemotherapy for SCLC), aware that some treatment options (i.e. combination of EGFR and MET inhibitors) are available only within clinical trials.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 13.06.2023

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

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

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

Leitlinien in PubMed am 13.06.2023

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.06.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chen F, Chen N, Yu Y, Cui J.** Efficacy and safety of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors plus antiangiogenic agents as first-line treatments for patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Front Oncol 2020;10:904.

2. **Chen Y, Wen S, Wu Y, Shi L, Xu X, Shen B.** Efficacy and safety of first-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) combined with chemotherapy or antiangiogenic therapy as first-line treatment in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2021;163:103393.

3. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2022;40(12):1356-1384.

4. **Deluce J, Maj D, Verma S, Breadner D, Boldt G, Raphael J.** Efficacy and toxicity of combined inhibition of EGFR and VEGF in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Oncol 2023;46(3):87-93.

5. **Deng Z, Qin Y, Liu Y, Zhang Y, Lu Y.** Role of antiangiogenic agents combined with EGFR tyrosine kinase inhibitors in treatment-naive lung cancer: a meta-analysis. Clin Lung Cancer 2021;22(1):e70-e83.

6. **Facchinetti F, Pilotto S, Metro G, Baldini E, Bertolaccini L, Cappuzzo F, et al.** Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). Tumori 2019;105(Suppl 5):3-14.

7. **Greenhalgh J, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Chaplin M, et al.** First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(3):Cd010383. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010383.pub3.

8. **Haeussler K, Wang X, Winfree KB, D'Yachkova Y, Traore S, Puri T, et al.** Efficacy and safety of first-line therapies in EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Future Oncol 2022;18(16):2007-2028.

9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.2 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. 07.2023. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLl_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf.

10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.1 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. 12.2022. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_2.1.pdf.

11. **Ma JT, Guo YJ, Song J, Sun L, Zhang SL, Huang LT, et al.** Rational application of first-line EGFR-TKIs combined with antiangiogenic inhibitors in advanced EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int 2021;2021:8850256.

12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. Last update: 14.03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 14.06.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573.

13. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. Crit Rev Oncol Hematol 2020;146:102858.

14. **Wu Q, Luo W, Li W, Wang T, Huang L, Xu F.** First-generation EGFR-TKI plus chemotherapy versus EGFR-TKI alone as first-line treatment in advanced NSCLC with EGFR activating mutation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Oncol 2021;11:598265.

15. **Xie T, Zou Z, Liu C, Zhu Y, Xu Z, Wang L, et al.** Front-Line Therapy in EGFR Exon 19 Deletion and 21 Leu858Arg Mutations in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med 2021;2021:9311875.

16. **Zhao Y, Liu J, Cai X, Pan Z, Liu J, Yin W, et al.** Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2019;367:l5460.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO