



(21390) RYBREVANT, Janssen-Cilag AG

Erweiterung der Limitierung von RYBREVANT in der 1L NSCLC EGFR Exon20ins Mutationen per 1. April 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für RYBREVANT wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 23. Dezember 2024 die folgende Indikation zugelassen:

„In Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Amivantamab ist ein vollhumaner, bispezifischer EGFR-MET-Antikörper auf IgG1-Basis mit geringem Fucoseanteil, der eine gezielte Immunzellaktivierung bewirkt und auf Tumoren mit aktivierenden und resistenten EGFR-Mutationen und MET-Mutationen und -Amplifikationen abzielt. Amivantamab bindet an die extrazelluläre Domäne von EGFR und von MET.

Präklinische Studien zeigen, dass Amivantamab gegen Tumoren mit primären EGFR-aktivierenden Mutationen wie Exon 19-Deletionen, L858R-Substitutionen und Exon 20-Insertionsmutationen aktiv ist. Amivantamab unterbindet die EGFR- und MET-Signalfunktion, indem es die Ligandenbindung blockiert und den Abbau von EGFR und MET verstärkt, wodurch das Wachstum und die Progression des Tumors verhindert werden. Das Vorhandensein von EGFR und MET auf der Oberfläche von Tumorzellen, ermöglicht eine gezielte Zerstörung dieser Zellen. Dies wird durch Immuneffektorzellen wie natürlichen Killerzellen und Makrophagen auf Basis antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (ADCC) bzw. Trogozytose erreicht. (Quelle: Swissmedic Fachinformation)

Standard of Care

(Quellen: Onkopedia2025, UpToDate2025, NCCN2025. Kursive Textabschnitte: Zitat Onkopedia2025)

In der Schweiz ist Lungenkrebs bei Männern und bei Frauen die zweithäufigste Krebskrankheit. Die Hälfte der Fälle wird vor dem 71. Altersjahr diagnostiziert. Es handelt sich bei der Anzahl Sterbefälle bei den Männern um die häufigste und bei Frauen um die zweithäufigste Krebstodesursache. Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs. Bei Männern nehmen die Neuerkrankungs- und Sterberaten in den letzten 30 Jahren ab (-32 % resp. -48 % seit 1992), während bei Frauen beide Raten zunehmen (+69 % resp. +41 %) [...] Im Zeitraum 2020 – 2022 machten NSCLC etwa 78 % aller

Lungenkrebsfälle aus. [...] Adenokarzinome bilden mit 55 % die größte Gruppe innerhalb der NSCLC, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (27 %) [...]

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten mit NSCLC haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. *Für die große Mehrzahl von Pat. im Stadium IIIB/C und IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Pat. deutlich verbessert. Darüber hinaus stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, lokale endoskopische und perkutane interventionelle Therapie sowie unterstützende Maßnahmen zur Verfügung.*

Die Behandlung richtet sich nach dem Alter der Patientin, respektive des Patienten, dem Leistungsstatus, der Tumorphistologie und dem molekularen Profil.

Bei Patientinnen und Patienten mit zielgerichteten Mutationen wie EGFR, ALK, ROS oder BRAF besteht die Erstlinienbehandlung aus einer zielgerichteten Therapie mit dem entsprechenden Kinase-Inhibitor.

Die häufigsten Mutationen beim NSCLC betreffen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR). *EGFR Mutationen werden in Deutschland bei 10-15 % der Pat. mit NSCLC nachgefunden.*

EGFR-Mutationen sind heterogen, wobei die Exon-19-Deletionen (Exon 19del) und die Mutation L858R 70 bis 90% der aktivierenden EGFR-Mutationen ausmachen.

Die zielgerichteten EGFR- Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in der Erstlinientherapie des mNSCLC haben bei den häufigsten Mutationen (L858R-Mutationen und Exon19del) zu einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten, des Progressionsfreien Überlebens (progression free survival; PFS) und des Gesamtüberlebens (overall survival; OS) geführt.

Patientinnen und Patienten mit Exon20ins-Mutation zeigten demgegenüber, mit Ausnahme spezifischer Mutationen wie beispielsweise der Mutation EGFR-A763_Y764insFQEA, unter zielgerichteter EGFR- TKI- Erstlinientherapie keine Verbesserung des OS.

Patientinnen und Patienten mit Exon20ins-Mutation *wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, was sich aber nur auf die ersten, hier eingesetzten TKI bezog, die für klassische EGFR Mutationen entwickelt wurden. Exon 20 Insertionen werden bei bis zu 12 % aller Pat. mit EGFR Mutationen gefunden. Das Kollektiv ist heterogen, bisher wurden über 60 verschiedene Mutationen nachgewiesen, bei einigen handelt es sich um interne Duplikationen.* Molekularbiologische Untersuchungen zeigten, dass die primäre Resistenz auf die ersten, hier eingesetzten EGFR-TKI aufgrund veränderter Proteinstruktur des EGFR-Rezeptors zustande kam, welcher eine wirksame Bindung der ersten, hier eingesetzten EGFR-TKI sterisch verhinderte. *Die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen in der Gesamtgruppe unter 15 %, die mittlere PFÜ beträgt 2-3 Monate.*

Dies führte dazu, dass die Standard-Erstlinientherapie für Patienten und Patienten mit NSCLC mit EGFR Exon20ins bisher eine Chemotherapie oder Immunchemotherapie darstellte, entsprechend dem Therapiekonzept von Patientinnen und Patienten ohne onkogene Treibermutationen, mit einer Ansprechrate von etwa 23-29% und einem medianen PFS von 3.4-6.9 Monaten. In den internationalen Leitlinien wird die hier verfügte Kombinationstherapie mit Amivantamab/Carboplatin/Pemetrexed bereits als Erstlinientherapie empfohlen. Amivantamab ist für Patientinnen und Patienten, deren Vortherapie kein Amivantamab enthielt, in der zweiten Linie heutiger Therapiestandard.

Studienlage

Amivantamab wird in verschiedenen Settings als Monotherapie oder Kombinationstherapie (u.a. mit Lazertinib, Lazertinib/ Carboplatin/ Pemetrexed, Lazertinib/ Bevacizumab, Osimertinib, Cetrelimab, Cabmatinib) in erster oder späteren systemischen Therapielinien, als intravenöse oder subkutane Gabe, bei EGFR-mutiertem NSCLC untersucht, weitere Studien sind geplant. Dabei beschränken sich die Studiensettings nicht auf EGFR - Mutationen. Eine Studie bei ALK-, ROS1- und RET-Genfusionen ist geplant.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von RYBREVANT in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Exon20ins Mutationen wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie bei 153 Patientinnen und Patienten ab 18 Jahre gegen Carboplatin und Pemetrexed untersucht. Das Studienende ist gemäss clinicaltrials.gov für den 31. Januar 2026 vorgesehen. In Studie 1 werden die Resultate der primären Analyse präsentiert. Eine finale Analyse sei ca. 48 Monate nach Randomisierung des ersten Studienteilnehmenden geplant.

Studie 1 – Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, et al; PAPILLON Investigators. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med. 2023 Nov 30;389(22):2039-2051. (kursive Textabschnitte: Zitat Swissmedic Fachinformation)

Posterpräsentation European Lung Cancer Congress (ELCC) 20-23 March 2024; Prague, Czech Republic. Paz-Ares L, et al. Patient-relevant endpoints from PAPILLON: Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment of EGFR exon 20 insertion-mutated (Ex20ins) advanced NSCLC.

Posterpräsentation World Conference of Lung Cancer (WCLC) 7-10 September 2024; San Diego, CA. Goldman J, et al. PAPILLON: TP53 Co-mutations, Sites of Insertion, and ctDNA Clearance Among Patients With EGFR Ex20ins-mutated Advanced NSCLC.

Design

Randomisierte (1:1), offene, multizentrische (Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Grossbritannien, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Polen, Portugal, Puerto Rico, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika, ohne Schweiz) Phase-3-Studie, in der die Behandlung von erwachsenen Patienten mit behandlungsnaivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-plattenepithelialem NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen mit RYBREVANT in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed mit einer alleinigen Chemotherapie (Carboplatin und Pemetrexed) verglichen wurde.

Folgende Haupteinschlusskriterien wurden angewandt

- ✓ Eastern Cooperative Oncology Group Leistungsstatus (ECOG PS) 0 - 1
- ✓ Eine (neo)adjuvante platinbasierte Doublet-Chemotherapie war zulässig, falls sie 12 Monate zuvor abgeschlossen wurde.
- ✓ Patienten mit Hirnmetastasen zum Zeitpunkt des Screenings waren teilnahmeberechtigt, wenn sie abschliessend behandelt, klinisch stabil und asymptomatisch waren sowie seit mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung keine Kortikosteroidbehandlung mehr erhalten hatten.

Folgende Hauptausschlusskriterien wurden angewandt

- Patienten mit anamnestisch bekannter ILD, arzneimittelinduzierter ILD, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit Anzeichen einer klinisch aktiven ILD wurden von der klinischen Studie ausgeschlossen.

Bei allen 308 Patienten wurden Tumorgewebe- (92,2%) und/oder Plasmaproben (7,8%) vor Ort getestet, um den EGFR-Exon-20-Insertionsmutationsstatus zu bestimmen. Bei 55,5% der Patienten wurde der Status mittels Next Generation Sequencing (NGS) und bei 44,5% der Patienten mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) ermittelt.

Intervention

Insgesamt wurden 308 Patienten randomisiert (1:1) und erhielten RYBREVANT in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (N=153) oder Carboplatin und Pemetrexed (CP, N=155) entsprechend den folgenden Dosierungsschemata:

- RYBREVANT wurde intravenös in einer Dosierung von 1'400 mg (bei Patienten < 80 kg) bzw. 1'750 mg (bei Patienten ≥ 80 kg) einmal wöchentlich über 4 Wochen verabreicht, dann alle 3 Wochen mit einer Dosis von 1'750mg (bei Patienten < 80 kg) bzw. 2'100mg (bei Patienten ≥

80 kg) ab Woche 7, bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

- Carboplatin wurde intravenös in einer AUC-Dosierung von 5mg/ml pro Minute (AUC 5) einmal alle 3 Wochen über maximal 12 Wochen verabreicht
- Pemetrexed wurde einmal alle 3 Wochen in einer Dosis von 500mg/m² intravenös verabreicht, bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

Stratifizierung:

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus und vorherigen Hirnmetastasen.

Crossover:

Patienten, die in den Carboplatin- und Pemetrexed-Arm randomisiert wurden und bei denen eine Krankheitsprogression bestätigt wurde, konnten auf eine Behandlung mit RYBREVANT als Monotherapie wechseln. Für 65 Patientinnen und Patienten (42%) traf dies zu. Sie wechselten nach Progress unter CP auf eine Behandlung mit RYBREVANT als Monotherapie.

Charakteristika:

Das Durchschnittsalter lag bei 62 Jahren (Bereich: 27 bis 92), wobei 39% der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren. 58% waren weiblich, 61% waren Asiaten und 36% Weiße. Der ECOG-Performance-Status lag bei 0 (35%) oder 1 (65%). 58% hatten nie geraucht, 23% hatten Hirnmetastasen in der Anamnese und 84% hatten bei der Erstdiagnose Krebs im Stadium IV. 99% beider Gruppen hatten histologisch ein Adenokarzinom.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), ermittelt von einer verblindeten, unabhängigen zentralen Überprüfung (BICR) anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), Version 1.1.

Mit einem medianen Follow-Up von 14.9 Monaten zeigte RYBREVANT in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (CP) eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu Carboplatin und Pemetrexed, mit einer HR von 0,40 (95% Konfidenzintervall (KI): 0,30; 0,53; $p < 0.0001$).

Das mPFS im RYBREVANT-CP-Arm betrug 11.4 Monate (95% KI: 9.8-13.7) verglichen mit 6.7 Monaten im CP-Arm (95% KI: 5.6-7.3).

In den stratifizierten Auswertung nach ECOG (0 oder 1) und Anamnese von Hirnmetastasen (ja/nein) zeigte sich ein verbessertes mPFS unter RYBREVANT-CP verglichen mit CP. Die Analysen fielen in allen Subgruppen, mit Ausnahme bei positiver Anamnese von Hirnmetastasen, statistisch signifikant aus.

Sekundärer Endpunkt

Wichtige sekundäre Endpunkte waren das objektive Ansprechen (ORR) mit medianer Dauer, das Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zur nächsten Therapie, das progressionsfreie Überleben nach der ersten Folgetherapie (PFS2), das symptomatische progressionsfreie Überleben und die Sicherheit.

- Die ORR (definiert als komplettes oder partielles Ansprechen) betrug 73% (95% KI: 65-80) unter RYBREVANT-CP verglichen mit 47% (95% KI: 39-56) unter CP. Die mediane Therapiedauer betrug 9.7 Monate (95% KI: 8.2-13.5) unter RYBREVANT-CP verglichen mit 4.4 Monaten (95% KI: 4.1-5.6) unter CP.
- Die finale Analyse des OS ist noch ausstehend. Zum Zeitpunkt der primär Analyse gab es 28 Todesfälle im RYBREVANT-CP-Arm und 42 Todesfälle im CP-Arm. Ein grösserer Teil der mit RYBREVANT-CP behandelten Patienten war nach 18 und 24 Monaten am Leben (74% und 72%) als die mit CP behandelten Patienten (68% und 54%). Mit 44% der vorab festgelegten Todesfälle für die endgültige Analyse, zeigte das Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
- Die Zeit bis zur nächsten Therapie und das mPFS2 werden in den dem BAG vorliegenden Publikationen nicht explizit ausgewiesen.

- Das symptomatische progressionsfreie Überleben (TTSP; Posterpräsentation Paz-Ares L, et al. 2024) wurde bei einem medianen Follow-up von 14.9 Monaten unter Amivantamab-CP noch nicht erreicht und betrug unter CP 20.1 Monate, HR 0.67 (95% CI 0.46-0.98, p=0.04).

Zeit bis zum Therapieansprechen, mediane Therapiedauer:

Die Zeit bis zum Therapieansprechen betrug im Median unter RYBREVANT-CP 6.7 Wochen verglichen mit 11.4 Wochen unter CP und die medianen Therapiedauer lag bei 9.7 Monaten (Bereich 0.1 bis 26.9) im RYBREVANT-CP-Arm verglichen mit 6.7 Monaten im CP-Arm (Bereich 0 bis 25.3).

Explorative Endpunkte

EORTC-QLQ-C30 (Posterpräsentation Paz-Arzes L, et al. 2024) :

- Im globalen Gesundheitsstatus nach 6 Monaten zeigten 54% unter RYBREVANT-CP verglichen mit 43% unter CP (p=0.064) einen verbesserten oder stabilen Zustand. Nach 12 Monaten betrug der Unterschied 36% verglichen mit 13% (p<0.0001).
- Die körperliche Funktionsfähigkeit nach 6 Monaten zeigte eine Verbesserung oder einen stabilen Zustand bei 57% der Studienteilnehmenden unter RYBREVANT-CP verglichen mit 42% unter CP (p=0.008). Nach 12 Monaten betrug dieser Unterschied 28% verglichen mit 14% (p=0.014).

Wirksamkeit bei Hochrisikomutationen (Posterpräsentation Goldman J, et al. 2024):

Auswertung des mPFS in Abhängigkeit des Vorliegens einer TP53 Co-Mutation (ja/nein), der genauen Lokalisation der Insertion (near loop region, far loop region, helical region) und der ctDNA Clearance 6 Wochen nach Therapiebeginn (ja/nein).

RYBREVANT-CP zeigte im Vergleich zu CP in den untersuchten Subgruppen (mit Ausnahme der Insertion in der helikalen Region) ein statistisch signifikant verbessertes mPFS im Vergleich zu CP.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Darstellung im nächsten Abschnitt.

Sicherheit / Verträglichkeit

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus obgenannter Studie

Bei 100% der Studienteilnehmenden trat unter der Kombinationstherapie RYBREVANT-CP mindestens eine therapieassoziierte unerwünschte Wirkung auf. 66% erlitten eine therapieassoziierte unerwünschte Wirkung $\geq$ Grad 3 nach CTCAE. Als schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden 24% der unerwünschten Wirkungen klassifiziert. 2% (n=3) der unerwünschten Wirkungen, im Vergleich zu 1% (n=2) unter CP, verliefen fatal.

Unerwünschte therapieassoziierte Wirkungen aller Schweregraden, die bei $\geq 20\%$ der Studienteilnehmenden auftraten umfassten: Neutropenie (56%), Paronychie (56%), Hautausschlag (54%), Anämie (48%), Infusionsbedingte Reaktion (42%), Leukopenie (36%), Hypoalbuminämie (35%), Thrombozytopenie (34%), Nausea (31%), Dermatitis acneiforme (31%), verminderter Appetit (30%), erhöhte Alaninaminotransferase (27%), erhöhte Aspartataminotransferase (26%), periphere Ödeme (26%), Verstopfung (25%) und Stomatitis (24%).

Unerwünschte therapieassoziierte Wirkungen CTCAE $\geq$ Grad 3, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmenden auftraten umfassten: Neutropenie (32%), Hautausschlag (11%) und Leukopenie (11%).

Studienteilnehmende unter RYBREVANT-CP litten im Vergleich zu CP deutlich vermehrt (alle Schweregrade) unter folgenden unerwünschten therapieassoziierten Wirkungen: Neutropenie (56% vs 44%), Paronychie (56% vs 0%), Hautausschlag (54% vs 6%), Infusionsbedingte Reaktion (42% vs 1%), Leukopenie (36% vs 30%), Hypoalbuminämie (35% vs 6%), Thrombozytopenie (34% vs 26%), Dermatitis acneiforme (31% vs 3%), verminderter Appetit (30% vs 21%), periphere Ödeme (26% vs 6%), Verstopfung (25% vs 19%), Stomatitis (24% vs 5%) und Durchfall (15% vs 8%).

Studienteilnehmende unter RYBREVANT-CP litten im Vergleich zu CP deutlich vermehrt (CTCAE $\geq$ Grad 3) unter folgenden unerwünschten therapieassoziierten Wirkungen: Neutropenie (32% vs 22%),

Paronychie (7% vs 0%), Hautausschlag (11% vs 0%), Leukopenie (11% vs 3%) und Dermatitis acneiforme (4% vs 0%).

69% der unerwünschten Wirkungen führten zu Dosisunterbrüchen, wobei 42% als Amivantamab-assoziiert interpretiert wurden. In 36% kam es zu einer Dosisreduktion, wovon alle als Amivantamab-assoziiert interpretiert wurden. 7% der Studienteilnehmenden brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Wirkungen, die als Amivantamab-assoziiert wurden ab.

Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus der Fachinformation

Die nachfolgenden Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber RYBREVANT bei 1082 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC wider, darunter 380 Patienten, die in der Studie EDI1001 (CHRYSLIS) RYBREVANT als Monotherapie erhielten, 151 Patienten, die in der Studie NSC3001 (PAPILLON) mit RYBREVANT in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden, 130 Patienten, die in der Studie NSC3002 (MARIPOSA-2) mit RYBREVANT in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden und 421 Patienten, die in der Studie NSC3003 (MARIPOSA) mit RYBREVANT in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden. Die Patienten erhielten RYBREVANT bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 20\%$) waren Hautausschlag (82 %), IRR (61 %), Nageltoxizität (58 %), Hypalbuminämie (38 %), Ödem (37 %), Stomatitis (36 %), Ermüdung (Fatigue) (32 %), Obstipation (30 %), Übelkeit (27 %), verminderter Appetit (24 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (26 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (22 %) und venöse Thromboembolie (21 %). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen vom Grad 3-4 waren venöse Thromboembolie (6,6 %), Hautausschlag (15,5 %) und Nageltoxizität (6,3 %). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen waren VTE (5,8 %), ILD (2,1 %), IRR (1,5 %) und Ausschlag (2 %). 12 % der Patienten beendeten die Behandlung mit RYBREVANT aufgrund von unerwünschten Wirkungen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch führten, waren IRR (2,9%), ILD (1,9 %), Nageltoxizität (1,9 %) und Ausschlag (2,9 %).

LaCasce AS, Castells MC, Burstein HJ, Meyerhardt JA. UpToDate. Infusion-related reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy. Literature review current through: Feb 2025, This topic last updated: Feb 14, 2025

IRRs including dyspnea, flushing, fever, chills, nausea, chest discomfort, hypotension, and vomiting have occurred in up to two-thirds of patients treated with amivantamab as monotherapy, and are most common after the first infusion [23]. The cumulative risk with subsequent infusions is 1.1 percent. In patients treated with amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed, IRRs occurred in 42 percent [23].

The United States Prescribing Information recommends premedication with acetaminophen 650 to 1000 mg plus an oral or IV H1 blocker prior to each dose of the drug; premedication with a glucocorticoid as follows:

- Dexamethasone 20 mg IV or equivalent prior to the initial dose on week 1, day 1.
- Dexamethasone 10 mg IV or equivalent on week 1, day 2, and only as necessary for subsequent infusions (week 2 and beyond, given on the first day only).
- Glucocorticoids should also be readministered if the drug is reinitiated after a prolonged interruption.

Maldonado F, Limper AH, Cass AS. UpToDate. Pulmonary toxicity of molecularly targeted agents for cancer therapy. Literature review current through: Feb 2025. This topic last updated: Jan 21, 2025.

[...] In patients treated with amivantamab alone, the frequency of ILD/pneumonitis is 3.3 percent, of which less than 1 percent is grade 3 toxicity [42]. In patients treated with amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed, the frequency of grade 3 ILD/pneumonitis is 2.6 percent.

Patients should be monitored for new or worsening symptoms that may indicate ILD/pneumonitis (eg, cough, dyspnea, fever) [42]. Amivantamab should be withheld if ILD/drug-related pneumonitis is suspected and permanently discontinued if the diagnosis is confirmed or no other potential causes are identified. [...] The mechanism underlying pulmonary toxicity with these agents is unclear.

Liu CY, Francis JH, Abramson DH. UpToDate. Ocular side effects of systemically administered chemotherapy. Literature review current through: Feb 2025, this topic last updated: Jan 08, 2025.

Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor — Agents targeting the EGFR (including the monoclonal antibodies cetuximab, panitumumab, and amivantamab, and the small-molecule EGFR inhibitors erlotinib, gefitinib, and mobocertinib [withdrawn by manufacturer]) have some of the highest frequencies of ocular side effects.

Medizinische Leitlinien

NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer Version 03.2025-January 14,2025

Amivantamab wird in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed in der 1L für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC und Exon 20 Insertionsmutationen empfohlen.

Als Therapiealternativen werden die systemischen Therapien des fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinoms aufgeführt. Präferenziert werden, bei fehlendem Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber PD-1 or PD-L1 Inhibitoren und einem ECOG PS 0-1, folgende Therapien:

- Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (category 1)
- Pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed (category 1)
- Cemiplimab-rwlc/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin) (category 1)

Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, et al. Oncogene-addicted metastatic nonsmall-

cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.

Ann Oncol. 2023 Apr;34(4):339-357.

EGFR exon 20 insertions

EGFR exon 20 insertions confer limited sensitivity to EGFR TKIs and ICIs. Therefore, the preferred first-line treatment is platinum-doublet ChT. Amivantamab, a bispecific antibody targeting EGFR and MET, is approved by both the EMA and FDA for patients with tumours progressing on platinum-doublet ChT.

- ➔ Amivantamab wird in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed in der 1L für Patientinnen und Patienten mit Exon 20 Insertionsmutationen (noch) nicht empfohlen.

Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: Januar 2025

6.1.6.2.1.3.5 Exon 20 Insertionen (UC III)

Diese Gruppe wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, was sich aber nur auf die ersten, hier eingesetzten TKI bezog, die für klassische EGFR Mutationen entwickelt wurden. [...] Eine Ausnahme ist u.a. die Mutation EGFR-A763_Y764insFQEA. Sie kommt mit einer Frequenz 5-6% der Exon 20 Insertionsmutationen vor und zeigt ein vergleichbares klinisches Ansprechen wie die klassischen TKI-sensitiven Mutationen [138].

Bei Pat. mit Exon 20-Insertionen außer spezifischen, EGFR-TKI-sensitiven Mutationen der UC I Gruppe (siehe Kapitel 6. 2. 3. 3. 4.) ist die initiale Gabe von klassischen EGFR-TKI nicht indiziert.

Ein wirksames Arzneimittel für Pat. mit Nachweis einer EGFR-Exon-20-Insertionsmutation ist der bispezifische Antikörper Amivantamab. Amivantamab inhibiert sowohl den EGF- als auch den MET-Rezeptor. Die Bindung an die Rezeptoren aktiviert das Immunsystem. [...]

- ➔ Die 1L von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed für Patientinnen und Patienten mit Exon 20 Insertionsmutationen wird aufgeführt.

Lilenbaum RC. UpToDate. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. Literature review current through: Feb 2025, This topic last updated: Oct 16, 2024

EGFR exon 20 insertion mutations

For treatment-naïve disease — Amivantamab is a bispecific EGFR and MET receptor antibody that has shown progression-free survival (PFS) improvements when combined with frontline chemotherapy for patients with EGFR exon 20 insertion mutations. We suggest its use with chemotherapy in this setting. If amivantamab is unavailable for frontline use, we treat patients with EGFR exon 20 insertion mutations with platinum-based chemotherapy alone, reserving targeted therapy for next line treatment. (See 'For those treated with initial chemotherapy' below.)

- ➔ Amivantamab wird in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed in der 1L für Patientinnen und Patienten mit Exon 20 Insertionsmutationen empfohlen.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

RYBREVANT mit Chemotherapie (Carboplatin plus Pemetrexed) wird in der vorliegenden pivotalen Phase-III-Studie gegen Chemotherapie (Carboplatin plus Pemetrexed) verglichen. Im Head-to-Head Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter PFS-Benefit von 4.7 Monaten (11.4 Monate verglichen mit 6.7 Monaten, HR 0.40 (95% KI: 0.30-0.53), bisher ohne statistisch signifikanten OS-Benefit (HR 0.68, 95% KI: 0.42-1.10, p=0.11; Publikation der Primäranalyse). Bezogen auf die Sicherheit zeigten sich unter RYBREVANT mit Chemotherapie verglichen mit Chemotherapie alleine mehr therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen (gesamthaft 100% verglichen mit 94%). Insbesondere traten mehr therapieassoziierte unerwünschte Wirkungen Grad ≥ 3 nach CTCAE auf (66% verglichen mit 37%). Diese betrafen hauptsächlich die Hämatotoxizität und die Hauttoxizität.

Direktvergleichende Studienresultaten mit den ebenfalls in Guidelines empfohlenen Kombinationschemoimmunotherapien, entsprechend dem Therapiekonzept von Patientinnen und Patienten ohne onkogene Treibermutationen, liegen nicht vor. Wie eingangs erwähnt werden darunter Ansprechraten von 23-29% und mediane PFS von 3.4-6.9 Monaten erzielt.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In einer offenen, multizentrischen, Phase III-Studie, zeigte sich unter der Kombinationstherapie mit RYBREVANT-CP verglichen mit Chemotherapie alleine für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR Exon20ins Mutationen in der Studie PAPILLON ein mPFS von 11.4 Monaten verglichen mit 6.7 Monaten. (HR 0.4, 95% KI: 0.30-0.53).

Das mediane Gesamtüberleben unter RYBREVANT-CP im Vergleich zu Chemotherapie alleine wurde in der Primäranalyse noch nicht erreicht. Daher ist zum aktuellen Zeitpunkt, keine abschliessende Aussage möglich, wie sich die statistisch signifikante Verbesserung des PFS der primären Analyse in der finalen Analyse auf das Gesamtüberleben auswirken wird. Auch die Frage, ob die Wirksamkeit das Risiko der erhöhten Toxizität auch langfristig übersteigt, ist mit den vorliegenden Daten nicht abschliessend geklärt.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt. Bei einer Neuaufnahme nach Befristung sind die finalen Daten der Studie PAPILLON, inklusive finale Daten zum Gesamtüberleben unter RYBREVANT-CP im Vergleich zu CP, einzureichen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

RYBREVANT steht in einer Durchstechflasche zu 350mg/7ml zur Verfügung.
(kursiv: Quelle Fachinformation Swissmedic)

Die empfohlene Dosierung von RYBREVANT in Kombination mit 4 Zyklen Carboplatin und Pemetrexed, sowie anschliessend bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder bis zu inakzeptabler Toxizität in Kombination mit Pemetrexed alleine, ist in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Empfohlenen Dosis und 3-Wochen Dosierungsschema für RYBREVANT:

Körpergewicht des Patienten – Ausgangswert*	RYBREVANT-Dosis	Empfohlene Dosis
Unter 80 kg	1'400 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) von Woche 1 bis 4 • Woche 1 – Aufteilung der Infusionsdosis auf Tag 1 und Tag 2 • Woche 2 bis 4 – Infusion an Tag 1
	1'750 mg	Alle 3 Wochen ab Woche 7
80 kg oder mehr	1'750 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) von Woche 1 bis 4 • Woche 1 – Aufteilung der Infusionsdosis auf Tag 1 und Tag 2 • Woche 2 bis 4 – Infusion an Tag 1
	2'100 mg	Alle 3 Wochen ab Woche 7

* Bei Veränderung des Körpergewichts nach Behandlungsbeginn sind keine Dosierungsanpassungen erforderlich

Die Dosierung der Kombinationstherapie weicht von der Dosierung der Monotherapie ab und wird in der Fachinformation separat aufgeführt.

Für die erste Behandlung, Zyklus 1 erste Dosis, wird die Dosierung aufgeteilt, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (IRR) besser zu kontrollieren. Es werden 350 mg an Tag 1 und die restlichen 1'050 mg (bei einem Körpergewicht <80 kg) oder 1'400 mg (bei einem Körpergewicht ≥80 kg) an Tag 2 verabreicht.

Bei Auftreten unerwünschter Wirkungen, ist in Abhängigkeit des Schweregrads der unerwünschten Wirkung die Dosis in 350mg-Schritten, nach aufgeführtem Schema der Fachinformation, zu reduzieren.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

RYBREVANT erhielt erstmals im Jahr 2021 die Zulassung der EMA und ist seit dem 22. August 2024 für die folgenden Indikationen zugelassen:

- *in combination with carboplatin and pemetrexed for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR Exon 19 deletions or Exon 21 L858R substitution mutations after failure of prior therapy including an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI).*
- *in combination with carboplatin and pemetrexed for the first line treatment of adult patients with advanced NSCLC with activating EGFR Exon 20 insertion mutations.*
- *as monotherapy for treatment of adult patients with advanced NSCLC with activating EGFR Exon 20 insertion mutations, after failure of platinum based therapy.*

RYBREVANT erhielt erstmals im Jahr 2021 die Zulassung der US-FDA und ist seit dem 19. September 2024 für die folgenden Indikationen zugelassen:

- *in combination with lazertinib for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations, as detected by an FDA-approved test. (1, 2.2)*
- *in combination with carboplatin and pemetrexed for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations, whose disease has progressed on or after treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor. (1, 2.2)*
- *in combination with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations, as detected by an FDA approved test. (1, 2.2)*
- *as a single agent for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations, as detected by an FDA-approved test, whose disease has progressed on or after platinum-based chemotherapy. (1, 2.2)*

Beurteilung durch ausländische Institute

CADTH Final Recommendation : January 10, 2025

Reimburse with clinical criteria and/or conditions

[...]

Which Patients Are Eligible for Coverage? Rybrevant in combination with carboplatin and pemetrexed should only be covered to treat patients who have NSCLC with a specific EGFR gene mutation called ex20ins, have a good performance status, and the cancer has spread to other parts of the body or cannot be removed by surgery.

What Are the Conditions for Reimbursement? Rybrevant in combination with carboplatin and pemetrexed should only be reimbursed when started in combination with platinum-based chemotherapy (i.e., carboplatin and pemetrexed), and the cost of Rybrevant is reduced. It should not be reimbursed for patients with untreated brain metastases or those who have had previous systemic therapy, adjuvant treatment (given after surgery), or neoadjuvant treatment (given before surgery) if those treatments were completed less than 6 months before the cancer worsened. Rybrevant in combination with carboplatin and pemetrexed must be prescribed by specialists with experience managing NSCLC.

[...]

Economic Evidence

Cost and Cost-Effectiveness

Table 4: Summary of the Economic Evaluation

[...]

Key limitations

- The OS extrapolations for amivantamab plus carboplatin-pemetrexed and platinum-based chemotherapy alone are uncertain and clinically implausible based on feedback from clinical experts consulted.
- The comparative clinical efficacy of amivantamab plus carboplatin-pemetrexed versus EGFR TKIs and IOs plus platinum-based chemotherapy is highly uncertain due to the absence of head-to-head clinical trials. The nonrandomized study results used to inform comparative clinical effects in the submitted model produce results that lack face validity (i.e., EGFR TKIs and IOs plus platinum-based chemotherapy are more effective than platinum-based chemotherapy alone, which remains the standard of care in Canadian clinical practice).
- The modelled comparators do not reflect clinical practice in Canada. Clinical expert feedback obtained by CDA-AMC noted the lack of efficacy associated with EGFR TKIs in general for the treatment of patients with ex20ins mutations. Additionally, osimertinib, the only EGFR TKI that would potentially be considered in clinical practice in Canada for a minority of patients (due to better tolerance) was not included among the EGFR TKI options. Moreover, access to IOs (pembrolizumab) plus platinum-based chemotherapy is limited due to lack of Health Canada approval for patients with EGFR mutation and limited funding (i.e., restricted benefit in several participating drug plans).
- Decision uncertainty cannot be accurately characterized by the PSM structure. When using the only OS extrapolation deemed clinically plausible, probabilistic results did not align with deterministic results and still produced implausible scenarios (e.g., the average patient receiving amivantamab plus carboplatin-pemetrexed experienced nearly 9 years of additional survival relative to platinum-based chemotherapy).

CDA-AMC reanalysis results

- The CDA-AMC base case was derived by adopting a Gompertz distribution to extrapolate OS for amivantamab plus carboplatin-pemetrexed. CDA-AMC was unable to address uncertainty related to comparative clinical data or the relevance of modelled comparators. Due to the limitations associated with the clinical evidence and model structure, the CDA-AMC base case was restricted to results generated from the deterministic analysis of the revised model.
- In the CDA-AMC base case, amivantamab plus carboplatin-pemetrexed is associated with incremental costs of \$193,368 and an incremental QALY gain of 0.83 versus platinum-based chemotherapy alone, resulting in an ICER of \$233,922 per QALY gained. A price reduction of 83% for amivantamab would be required for amivantamab plus carboplatin-pemetrexed to be considered cost-effective at a WTP threshold of \$50,000 per QALY gained.

- *When accounting for clinical uncertainty related to the persistence of long-term treatment effect and methods for crossover adjustment in the trial for OS, ICERs ranged from \$245,355 to \$308,627 per QALY gained compared to platinum-based chemotherapy alone. In this latter scenario, a price reduction of 88% for amivantamab would be required for amivantamab plus carboplatin-pemetrexed to be considered cost-effective at a WTP threshold of \$50,000 per QALY gained.*

IQWiG und G-BA

G-BA Beginn Verfahren 01.02.2025

Veröffentlichung Nutzenbewertung 02.05.2025

Beschlussfassung Mitte Juli 2025

HAS DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE – Date 21 March 2024, Posted on Apr 02 2024 – Updated on Nov 28 2024

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « en association au carboplatine et au pemetrexed en première ligne de traitement des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20 » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- *L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante [...] Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients peut être altérée durablement.*
- *S'agissant des patients de stade IIIA opérables, la chirurgie constitue un traitement approprié. Pour les patients autres, la commission considère qu'il n'existe pas de traitement approprié au regard du fait que l'association amivantamab + carboplatine + pémétrexed a démontré une supériorité en matière de survie sans progression par rapport à l'association carboplatine + pémétrexed, au travers d'une étude de phase III randomisée sans limite méthodologique majeure (la chimiothérapie à base de sels de platine étant le traitement de référence au moment de réalisation de l'étude).*
- *La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié, hormis pour les patients de stade IIIA opérables.*
- *Ce médicament est présumé innovant, hormis chez les patients de stade IIIA opérables [...] Il apporte une réponse partielle à un besoin médical insuffisamment couvert.*

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce hormis pour les patients de stade IIIA opérables.

Medicinraadet Letzte Aktualisierung 24. Januar 2025

Indikationen für die Anwendung : Erstlinienbehandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionen

Hinweis: Der Prozess wurde am 21. Januar 2025 gestoppt, da der Antragsteller mehr Zeit für Preisverhandlungen wünscht.

Voraussichtlicher Termin für die Entscheidung über die Empfehlung: 26. März 2025.

Die Bewertung erfolgt nach dem 18-Wochen-Verfahren.

NCPE HTA ID: 24032

A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of amivantamab for this indication compared with the current standard of care.

Pre-submission consultation with Applicant 03/12/2024

Bisher liegen keine publizierten Beurteilungen der Behörden NICE, SMC und TLV vor [Stand 05. März 2025].

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin reichte kein Expertengutachten ein.

Medizinischer Bedarf

Die Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit Exon20ins EGFR mNSCLC sind limitiert. Die in der Schweiz zugelassene Therapieoptionen in der Erstlinientherapie waren bisher nicht spezifisch auf Exon20ins Patientinnen und Patienten ausgelegt, sondern entsprachen den Behandlungsschemata der wildtyp EGFR Patientinnen und Patienten mit Chemoimmuntherapien bei in Studien gezeigter de-novo Resistenz gegenüber EGFR TKIs.

Es besteht ein medizinischer Bedarf für eine zielgerichtete, wirksame Therapieoption die das Gesamtüberleben und die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC und Exon20ins, bei guter Verträglichkeit, verbessern.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderliche Packung und Dosisstärke für die Therapie entsprechend Fachinformation ist vorhanden. Das BAG sieht einen medizinischen Bedarf für eine Therapie die das Gesamtüberleben und die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit mNSCLC und EGFR Exon20ins verbessert. In der vorgelegten primär Analyse, der noch nicht abgeschlossenen pivotalen Phase-III-Studie, zeigte sich unter RYBREVANT plus Chemotherapie verglichen mit Chemotherapie alleine eine statistisch signifikante Verbesserung des mPFS. Das Auftreten unerwünschter Wirkungen war, in der genannten Phase-III-Studie, im Vergleich zur Chemotherapie insbesondere betreffend Hauttoxizität, Hämatotoxizität und gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen erhöht.

Bisher konnte keine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden. In diesem Zusammenhang sind die finalen Daten der Zulassungsstudie wichtig.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als befristet erfüllt. Bei einer Neuaufnahme nach Befristung sind die finalen Daten der Studie PAPILLON, inklusive finale Daten zum Gesamtüberleben unter RYBREVANT-CP im Vergleich zu CP, einzureichen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde aufgrund der Erweiterung der Limitierung mit folgenden Bedingungen in der Spezialitätenliste (SL) aufgeführt:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 350/7ml, 1 Durchstechfl	Fr. 1'193.25	Fr. 1'314.15

- mit einer Limitierung:

Für alle vergütungspflichtigen Indikationen gilt:

„Patienten können bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität behandelt werden.

RYBREVANT wird nicht vergütet bei Progress unter einer vorangegangenen Therapie mit Amivantamab (als Kombinations- oder Monotherapie).

Die Behandlungen bedürfen der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Eine Kostengutsprache hat den entsprechenden Indikationscode (21390.XX) zu enthalten.

Für RYBREVANT bestehen Preismodelle. Die Janssen-Cilag AG gibt diese dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin bekannt.

Die Janssen-Cilag AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung RYBREVANT einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenver-

sicherer die Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“

Befristete Limitation bis 31.03.2027

1L NSCLC (in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin)

„RYBREVANT wird vergütet in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialen NSCLC mit aktivierenden Exon-20- Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR).

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21390.03.“

Befristete Limitation bis 31.12.2027

2L NSCLC (Monotherapie)

„RYBREVANT wird vergütet als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit metastasierendem oder nicht-resezierbarem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Insertionsmutationen im Exon 20 des Gens des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR), bei denen die Krankheit während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie fortgeschritten ist.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21390.01.“

Befristete Limitation bis 31.12.2026

2L NSCLC (in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin)

„RYBREVANT wird vergütet in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialen NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen, bei denen die Krankheit während oder nach einer Behandlung mit Osimertinib fortgeschritten ist.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21390.02.“

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von RYBREVANT ab dem 1. April 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
 - Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches oder sobald verfügbar, sind dem BAG unaufgefordert, die finalen Daten der PAPILLON inklusive der finalen OS-Daten der PAPILLON einzureichen.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. März 2027.