

Projektprotokoll

Amivantamab plus Lazertinib vs. Osimertinib plus Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Projektleitung: Eva Malikova

Autor:innen: Eva Malikova, Judit Erdös, Sabine Geiger-Gritsch

Laufzeit: Q1 2026 bis Q2 2026 (4 PM)

Sprache: Englisch (mit deutscher Zusammenfassung)

Hintergrund:

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache. In Österreich wurden im Jahr 2023 mehr als 5.200 Neuerkrankungen registriert, womit er für beide Geschlechter die zweithäufigste Krebserkrankung darstellt. Trotz neuer Behandlungsmethoden liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei etwa 20 %, was dem europäischen Niveau entspricht [1]. Weltweit macht das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) 85 % der Lungenkrebsfälle aus und weist eine hohe Sterblichkeitsrate auf. Rauchen ist die Hauptursache des NSCLC und verantwortlich für etwa 85 % der Fälle [2].

NSCLC entsteht aus den Epithelzellen der Lunge und wird in drei Hauptsubtypen unterteilt: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom und großzelliges Karzinom, wobei das Adenokarzinom am häufigsten vorkommt. Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) tragen maßgeblich zur Entstehung von NSCLC bei und dienen als therapeutische Zielstrukturen für personalisierte Therapien; dabei machen Exon-19-Deletionen (Ex19del) oder Exon-21-L858R-Substitutionen 85–90 % aus [2].

Für die Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit diesen Mutationen empfehlen sowohl die NCCN-Leitlinie (2026) als auch die Onkopedia-Leitlinie folgende Optionen: Osimertinib-Monotherapie, Osimertinib in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Pemetrexed sowie Amivantamab in Kombination mit Lazertinib [3, 4].

Osimertinib (Tagrisso®), ein irreversibler EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der dritten Generation mit Wirksamkeit im zentralen Nervensystem (ZNS), wurde im Februar 2016 erstmals in der EU zugelassen. Die Indikation wurde im Juli 2024 auf die Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-(L858R)-Substitutionsmutationen erweitert [5].

Amivantamab ist ein bispezifischer EGFR-MET-Antikörper mit immunvermittelter Aktivität und einem mehrfachen Wirkmechanismus. Lazertinib ist ein ZNS- penetranter EGFR-TKI der dritten Generation mit Wirksamkeit gegen aktivierende EGFR-Mutationen. Die intravenöse Formulierung von Amivantamab (Rybrevant®) wurde im Dezember 2021 zunächst als Monotherapie in der EU zur Behandlung von Patient:innen mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen zugelassen. Diese Indikation wurde im März 2025 auf die Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen erweitert. Im Juni 2025 wurde zudem die subkutane Formulierung von Amivantamab zugelassen [6]. Sowohl Amivantamab plus Lazertinib als auch Osimertinib plus Chemotherapie sind für dieselbe Indikation zugelassen, jedoch sind die vergleichende klinische Wirksamkeit und Sicherheit sowie die organisatorischen und wirtschaftlichen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem noch unklar.

Projektziele:

Das Health Technology Assessment (HTA) wird die klinische Wirksamkeit, Sicherheit, organisatorischen Aspekte und wirtschaftlichen Konsequenzen der jeweiligen Behandlungsoptionen bewerten, um eine evidenzbasierte und patient:innenorientierte Gesundheitsentscheidung in Österreich zu unterstützen.

Forschungsfragen:

Für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen:

FF 1: Wie ist die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab (i.v./s.c.) plus Lazertinib gegenüber Osimertinib plus Chemotherapie?

FF 2: Wie ist die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab (i.v.) plus Lazertinib gegenüber Amivantamab (s.c.) plus Lazertinib?

FF 3: Welche organisatorischen Aspekte ergeben sich bei der Behandlung mit Amivantamab (i.v./s.c.) plus Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib plus Chemotherapie?

FF 4: Welche wirtschaftlichen Aspekte ergeben sich bei der Behandlung mit Amivantamab (i.v./s.c.) plus Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib plus Chemotherapie?

Methoden:

Eine systematische Literaturrecherche wird in vier Datenbanken sowie durch Handsuche nach systematischen Reviews, randomisierten kontrollierten Studien, nicht-randomisierten kontrollierten Studien und HTA-Berichten durchgeführt. Relevante Referenzen zu organisatorischen und wirtschaftlichen Aspekten werden ebenfalls identifiziert. Darüber hinaus werden klinische Studienregister nach laufenden klinischen Studien durchsucht. Die Treffer werden von zwei Autorinnen unabhängig und verblindet auf Abstract- und Volltextebene gescreent. Die Datenextraktion erfolgt systematisch durch eine Autorin und wird von einer zweiten Autorin überprüft.

Das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien wird mit dem Cochrane Risk of Bias (RoB) Tool v.2 für randomisierte placebo-kontrollierte Studien, ROBINS-I für nicht-randomisierte Studien sowie ROBIS für systematische Reviews und HTAs bewertet. Die Evidenzstärke wird anhand des GRADE-Ansatzes (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) beurteilt.

Die extrahierten Daten werden anschließend narrativ synthetisiert, mit Schwerpunkt auf der Zusammenfassung von Wirksamkeit und Sicherheit der Interventionen. Die organisatorischen Aspekte werden aus eingeschlossenen klinischen Studien und durch Handsuche identifizierten Quellen extrahiert und durch Input klinischer Expert:innen ergänzt. Die Ergebnisse werden narrativ beschrieben.

Für die wirtschaftlichen Aspekte wird verfügbare Evidenz, einschließlich publizierter Kosten-Effektivitäts-Analysen, narrativ zusammengefasst. Zusätzlich wird eine Budget-Impact-Analyse (BIA) von Amivantamab (i.v./s.c.) plus Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib plus Chemotherapie für den österreichischen Kontext durchgeführt.

PICOS-Tabelle:

Population	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-mutiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit häufigen Mutationen (Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Mutation)
Intervention	FF 1, 3, 4: Amivantamab (intravenös/subkutan) plus Lazertinib FF 2: Amivantamab (intravenös) plus Lazertinib
Vergleich	FF 1, 3, 4: Osimertinib plus Pemetrexed und platinbasierte Chemotherapie FF 2: Amivantamab (subkutan) plus Lazertinib
Endpunkte	FF 1, 2: - Wirksamkeit: OS, PFS, Dauer des Ansprechens (DOR), objektive Ansprechrates (ORR), medianer Zeitraum bis zur symptomatischen Progression, medianer Zeitraum bis zum Therapieabbruch, medianer Zeitraum bis zur Folgetherapie, medianer PFS nach erster Folgetherapie, intrakranieller PFS, intrakranielle objektive Remission, mediane Dauer der intrakraniellen objektiven Remission, zweiter PFS nach erster Folgetherapie, Krankheitskontrolle - Lebensqualität - Sicherheit: unerwünschte Ereignisse (UE) insgesamt, schwerwiegende UE, schwere UE, Tod, Therapieabbruch, Therapieunterbrechung FF 3: organisatorische Aspekte; FF 4: Kosten-Effektivität (ICER)
Studiendesign	- Systematische Reviews - HTAs und ITCs - RCTs - NRCs - SATs - CEA (für FF 4) Ausgeschlossen: In-vitro-, Tier-, Fallstudien, Kongressabstracts, Leserbriefe und Autorenerwiderungen
Sprachen	Englisch, Deutsch

Abkürzungen: CEA ... Kosten-Effektivitäts-Analyse, DOR ... Dauer des Ansprechens, EGFR ... epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor, ICER ... inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, ITC ... indirekter Behandlungsvergleich, NRCs ... nicht-randomisierte kontrollierte Studien, NSCLC ... nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, OS ... Gesamtüberleben, PFS ... progressionsfreies Überleben, RCTs ... randomisierte kontrollierte Studien, SAEs ... schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SATs ... einarmige Studien, UE ... unerwünschte Ereignisse

Zeitplan:

Period	Tasks
Q1 2026	Scoping und Finalisierung des Projektprotokolls
Q1 2026	- Systematische Literaturrecherche und Handsuche - Literaturauswahl
Q1 2026	Datenextraktion und Qualitätsbewertung
Q1-Q2 2026	Durchführung der Budgetfolgenanalyse
Q2 2026	Verfassen des Berichts
Q2 2026	Interne und externe Begutachtung
Q2 2026	Layout und Publikation

Referenzen:

- [1] Wass R. E. and Lamprecht B. Lung cancer in Austria: epidemiology and demographic trends as a basis for early detection strategies. *memo – Magazine of European Medical Oncology*. 2026;19(1):18-21. DOI: 10.1007/s12254-025-01092-x.
- [2] Garg P., Singhal S., Kulkarni P., Horne D., Malhotra J., Salgia R., et al. Advances in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Insights and Future Directions. *J Clin Med*. 2024;13(14). Epub 20240718. DOI: 10.3390/jcm13144189.
- [3] NCCN. NSCLC Guideline. 2026 [cited 03.03.2026]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
- [4] Onkopedia. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025 [cited 03.03.2026]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nscl/@guideline/html/index.html>.
- [5] EMA. Tagrisso. [cited 02.03.2026]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>.
- [6] EMA. Rybrevant. [cited 02.03.2026]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>.