Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lazertinib (Lazcluze®)

Johnson & Johnson

Modul 2A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.01.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
2 Modul 2 – allgemeine Informationen **5**
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 12
2.4 Referenzliste für Modul 2 13

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

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Die verschiedenen Wirkmechanismen von Amivantamab 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
CHO	Zelllinie aus Ovarien des Chinesischen Zwerghamsters (chinese hamster ovary, Cricetulus griseus)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EGFRm-NSCLC	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor mutiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
ERBB	Erythroblastic leukemia viral oncogene homologue
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
Exon-19-Del	Exon-19-Deletion
Exon-21-L858R-Sub	Exon-21-L858R-Substitutionsmutation
Fc	Fragment crystallizable
FcγRs	Fc-gamma-Rezeptoren
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
IgG1	Immunglobulin G1
kDa	Kilodalton
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue
MET	Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NSCLC	Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
ORR	Gesamtansprechrate (objective response rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PZN	Pharmazentralnummer
ROS	Protoonkogene Tyrosin-Protein-Kinase ROS
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

– Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)

– Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lazertinib
Handelsname:	Lazcluze® 240 mg, 28 Filmtabletten 80 mg, 56 Filmtabletten
ATC-Code:	L01EB09

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19210929	EU/1/24/1886/001	80 mg	56 Filmtabletten
19210935	EU/1/24/1886/005	240 mg	28 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-small-cell lung cancer, NSCLC) bildet mit bis zu 85% den überwiegenden Anteil der Lungenkarzinome ab (1). Es zeichnet sich als Erkrankung mit einer hohen Mutationslast aus. Das NSCLC wird histologisch in das Nicht-Plattenepithelkarzinom und das Plattenepithelkarzinom unterteilt. Bei den nicht-plattenepithelialen Karzinomen sind Mutationen und Amplifikationen in Genen, wie kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue (KRAS), Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor, EGFR) oder Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor (MET) zu nennen. Chromosomale Translokationen, die u.a. die Gene der Anaplastischen Lymphomkinase (ALK), Protoonkogenen Tyrosin-Protein-Kinase (ROS) oder Neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK) betreffen, können ebenfalls auftreten. Diese genetischen Veränderungen wurden als sogenannte Treibermutationen identifiziert und dienen beim NSCLC im Rahmen der personalisierten Medizin als Angriffspunkt für die Entwicklung von zahlreichen zielgerichteten Therapien (2).

Der Epidermale Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR)

Zellen besitzen auf ihrer Oberfläche membranständige Rezeptoren, an denen extrazelluläre Signalmoleküle wie Wachstumsfaktoren, Hormone oder Neurotransmitter binden können. Diese Bindung löst eine Übertragung des Signals ins Zellinnere aus. Als Signaltransduktion versteht man die Umwandlung des Signals und dessen Weiterleitung ins Zellinnere, wobei komplexe Signalketten angestoßen werden, die zu einer Vielzahl von zellulären Antworten wie Proliferation, Differenzierung, Zellüberleben oder Apoptose führen können (3, 4).

Die Wirkung vieler Wachstumsfaktoren wird durch Rezeptor-Tyrosinkinasen vermittelt (3). Der EGFR ist ein membranständiger Rezeptor. Er gehört zur ERBB-Proteinfamilie (erythroblastic leukemia viral oncogene homologue, ursprünglich so benannt wegen ihrer Homologie zum erythroblastoma viral gene product), die vier Rezeptoren (ERBB1-4, auch bekannt als human epidermal growth factor recepter, HER1-4) umfasst (5). Als Synonyme für den EGFR werden auch ERBB1 und HER1 verwendet. ERBB1-4 sind Bestandteile vieler Signalwege und somit in die Regulation vielfältiger biologischer Prozesse involviert. Das ERBB-Rezeptor-Netzwerk ist zudem einer der am ausführlichsten untersuchten Bereiche der Signaltransduktion. Die Signalübertragung über die ERBB/HER-Rezeptoren ist bei Krebserkrankungen auf komplexe Weise beteiligt und dient als Angriffsziel für mehrere Krebsmedikamente (5).

Der Rezeptor für den EGFR ist eine 170-kDa-Transmembran Tyrosinkinase, die auf einer Vielzahl von Zelltypen exprimiert wird (3). Im ungebundenen Zustand liegt der EGFR als Monomer vor und ist inaktiv. Die Bindung spezifischer Liganden an die extrazelluläre Domäne des EGFR führt zu einer Rezeptor Homodimerisierung der ERBB1 (EGFR) oder alternativ einer Heterodimerisierung zwischen verschiedenen ERBB-Rezeptoren sowie zur Tyrosinkinase-Aktivierung und Autophosphorylierung sowie Transphosphorylierung (3, 6). Spezifische Phosphotyrosinreste am zytoplasmatischen Teil des EGFR dienen dabei als spezifische Bindungsstellen für Signalmoleküle, welche die zellulären Reaktionen vermitteln (3).

Die derzeitige Standardtherapie für Patienten mit EGFR-mutiertem (EGFRm)-NSCLC ist eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) (z. B. Osimertinib). Patienten, die unter Osimertinib-Therapie einen Progress erleiden, wird entsprechend der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) lediglich eine platinbasierte Chemotherapie empfohlen, die den Patienten jedoch nur begrenzten Nutzen bietet (7).

Etwa 25% - 40% (8) der Patienten mit fortgeschrittenem EGFRm-NSCLC weisen bei der Erstdiagnose bereits Hirnmetastasen auf. Bei mehr als 50% der Patienten treten diese innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose auf, trotz Behandlung mit EGFR-TKI (9).

Wirkmechanismus von Amivantamab

Amivantamab ist ein vollhumaner monoklonaler bispezifischer Immunglobulin G1 (IgG1)-basierter Antikörper mit Immunzell-vermittelnder Aktivität, der spezifisch an EGFR und MET auf der Zelloberfläche bindet (10, 11). Diese extrazelluläre Bindung ist unabhängig von primären oder sekundären Mutationen des EGFR oder von Mutationen und Amplifikationen des MET. Amivantamab zeigt Aktivität als Monosubstanz in präklinischen Tumormodellen mit verschiedenen EGFR-Treibermutationen als auch EGFR-TKI-Resistenzmutationen, darunter Exon-19del, L858R, T790M, C797S, und MET-Amplifikationen (12, 13). Die Bindung von Amivantamab an die extrazellulare Domäne des EGFR und MET-Rezeptors bewirkt eine Inhibition der Ligandenbindung und der Liganden-getriebenen Signalübertragung und damit eine Hemmung des Tumorzellwachstums (14, 15).

Zusätzlich werden EGFR und MET aufgrund der Bindung an Amivantamab durch molekulare Prozesse internalisiert und unter Beteiligung des Lysosoms in der Tumorzelle degradiert (siehe Abbildung 2-1). Dies trägt in-vitro und in-vivo zum anti-proliferativen Effekt durch Hemmung des EGFR- und MET-Signalwegs bei (11). Amivantamab wird in speziellen Ovarialzellen des chinesischen Zwerghamsters (CHO-Zellen) produziert, die nur geringe Mengen des Monosaccharids Fructose in den Fc-Teil des Antikörpers einbauen. Ein geringer Anteil an Fructose bewirkt, dass der Fc-Teil (fragment crystallizable) eine erhöhte Bindung zu Fc-gamma-Rezeptoren (FcγRs)-IIIa/CD16a auf Immunzellen aufweist (15). Der für die Wirkung von Amivantamab relevante Mechanismus umfasst daher auch die Aktivierung von Immunzellen. Vijayaraghavan et al. haben eine ausführliche Analyse der Amivantamab Fc-vermittelten Effektorfunktionen vorgenommen, um herauszufinden, welche Immunzellen primär für den Fc-vermittelten Wirkmechanismus verantwortlich sind (10). Die Autoren identifizierten Fc-vermittelte Monozyten-/Makrophagen-Wechselwirkungen mit der Tumorzelle sowie Trogozytose als Schlüsselmechanismus der Rezeptor-Herunterregulierung und somit der präklinisch gemessenen in-vitro- und in-vivo-Antitumoraktivität von Amivantamab. Trogozytose, auch cellular gnawing (zu Deutsch: nagen) genannt, ist ein Mechanismus, bei dem die Bindung von Monozyten und Makrophagen an die Fcγ-Domäne von Amivantamab gebundenen EGFR oder MET-Rezeptoren zum Austausch von Zelloberflächenproteinen oder Liganden/Rezeptoren von z. B. Tumorzellen auf die Effektorzellen führt (10). Die dadurch induzierte Herunterregulierung der EGFR oder MET auf den NSCLC Zellen führt zu einer Hemmung der Proliferation und zum Tumorzelltod. Darüber hinaus bewirkt die Erkennung und Bindung von natürlichen Killerzellen an die Fcγ-Domäne des Antikörpers eine Zytokin-Produktion und antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) (10). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Wirkung von Amivantamab auf verschiedenen Fc-vermittelten Mechanismen in Kombination mit der Hemmung sowohl des EGFR- als auch des MET-Signalwegs beruht. Damit ist Amivantamab geeignet, bei einem großen Spektrum an EGFR-Mutationen sowie Amplifikationen von MET, einen bekannten Resistenzmechanismus gegenüber EGFR-TKI, therapeutische Wirksamkeit zu zeigen.

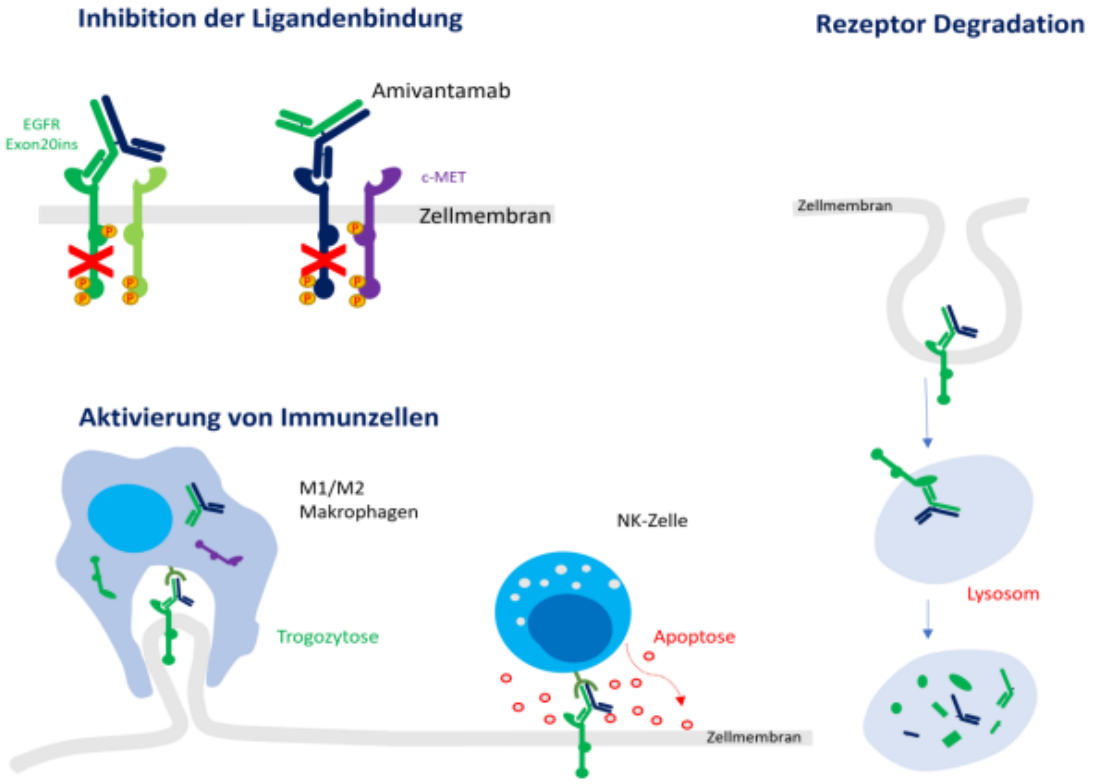

Abbildung 2-1: Die verschiedenen Wirkmechanismen von Amivantamab
Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (11) und (16).

Wirkmechanismus von Lazertinib

Lazertinib, wie auch Osimertinib, ist ein irreversibel bindender EGFR-TKI der dritten Generation, der eine hohe Affinität für und Hemmung sowohl der primären aktivierenden Exon-19-Deletionen (Exon-19-Del) oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (Exon-21-L858R-Sub) des EGFR als auch der EGFR T790M+-Resistenzmutation aufweist. Lazertinib weist eine geringere Affinität für den EGFR-Wildtyp auf, um EGFR-bezogene Toxizitäten zu minimieren. In präklinischen Studien zeigte Lazertinib eine hohe Penetration der Blut-Hirn-Schranke und eine ausgeprägte therapeutische Wirksamkeit gegenüber primären Lungen-Tumoren und auch Hirnmetastasen in einem T790M-mutierten NSCLC-Xenotransplantat-Modell.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lazertinib wurden in einer Phase-1/2-Studie (73841937NSC2001; YH25448-201) untersucht. Zum Stichtag der Datenauswertung am 30. September 2019 wurden 181 Patienten mit fortgeschrittenem EGFRm-NSCLC ausgewertet, bei denen die Erkrankung nach einer Therapie mit einem EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation fortgeschritten war (17). Bei 162 Patienten mit einer T790M Mutation betrug das objektive Ansprechen (objective response rate, ORR) 59% und die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (progression-free survival, PFS) 10,9 Monate in allen Dosierungsgruppen, wie von einer unabhängigen zentralen Überprüfung festgestellt wurde (17, 18). Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit den Daten der Phase-I AURA-Studie (Osimertinib), welche bei T790M positiven Patienten eine ORR von 61% und eine mediane PFS von 9,6 Monaten in allen Dosierungsgruppen zeigte (19).

Lazertinib wurde auch in der LASER301 Studie untersucht und in diesem Fall mit dem EGFR-TKI der 2. Generation Gefitinib verglichen (20). Insgesamt wurden 393 Patienten in die doppelblinde Studie randomisiert. Die mediane PFS war mit Lazertinib signifikant länger als mit Gefitinib (20,6 vs. 9,7 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,45; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,34 - 0,58; $p < 0,001$). Der PFS-Vorteil von Lazertinib gegenüber Gefitinib war in allen vordefinierten Subgruppen konsistent. Die ORR betrug 76% in beiden Gruppen (Odds Ratio 0,99; 95%-KI 0,62 bis 1,59). Die mediane Ansprechdauer betrug 19,4 Monate (95%-KI 16,6 bis 24,9) mit Lazertinib im Vergleich zu 8,3 Monaten (95%-KI 6,9 bis 10,9) mit Gefitinib (20). Das beobachtete Sicherheitsprofil beider Behandlungsoptionen war mit den zuvor berichteten Sicherheitsprofilen konsistent.

Lazertinib in Kombination mit Amivantamab

Die bisher vorliegenden klinischen Daten zu Lazertinib in der Monotherapie legten eine mindestens gleichwertige Aktivität wie Osimertinib nahe, und die bis dato verfügbaren klinischen Erfahrungen mit Amivantamab zeigten eine gute Aktivität in der EGFR-TKI-Resistenzsituation.

Der extrazelluläre Bindungsmechanismus von Amivantamab stellt einen komplementären Mechanismus zum EGFR-TKI dar, wobei die Kombination gleichzeitig sowohl auf die extrazelluläre als auch auf die intrazelluläre katalytische Domäne des EGFR abzielt. Das Potenzial für verbesserte Therapieergebnisse wurde in präklinischen Studien am murinen H1975-HGF-Xenotransplantatmodell nachgewiesen. Dabei wurde eine stärkere Tumorreduktion und eine länger anhaltende Krankheitskontrolle beobachtet, wenn Lazertinib in Kombination mit Amivantamab verabreicht wurde, im Vergleich zur Behandlung mit einem der beiden Wirkstoffe als jeweilige Monotherapie. Aus diesem Grund wurde angenommen, dass die Kombination dieser Wirkstoffe in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit EGFRm-NSCLC zu einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses führen kann.

Zusammengefasst soll mit der Kombinationstherapie Lazertinib und Amivantamab mittels synergistischer dualer EGFR-Blockade, gemeinsam mit der Vorbeugung MET-basierter Resistenzmechanismen gegenüber EGFR-TKI und gleichzeitiger Rekrutierung Fc-tragender Immunzellen eine starke Anti-Tumor-Reaktion ausgelöst werden.

Die Kombination von Lazertinib und Amivantamab wurde klinisch im Rahmen des CHRYSALIS Phase-1/2-Studienprogramms untersucht. Hier zeigte sich in einer aus 20 Patienten bestehenden Kohorte mit Therapie-naiver EGFR-Exon-19-Del oder Exon-21-L858R-Sub-Mutationen unter Behandlung mit der Kombination von Lazertinib und Amivantamab bei allen 20 Teilnehmern eine bestätigte partielle Remission, was einer Ansprechrate von 100% (95%-KI 83% - 100%) entspricht (21). Die mediane Dauer bis zum Ansprechen entsprach 1,5 Monate. Nach 33,6 Monaten Nachbeobachtung war das mediane PFS noch nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren noch 10 von 20 Teilnehmern progressionsfrei und erhielten weiterhin die Therapie.

Zusammenfassend wiesen die klinischen Daten aus der Studie NCT02609776 (CHRYSALIS) darauf hin, dass Lazertinib sicher mit Amivantamab kombiniert werden kann und dass die Kombination bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFRm-NSCLC, einschließlich unbehandelter Patienten, wirksam ist.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A" bis „Z") [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**orphan (ja / nein)**	**Datum der Zulassungserteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
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.	Nein	Decision Date: 20.01.2025 Notification Date: 20.01.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A" bis „Z". Abkürzungen: NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Lazcluze® (Stand: Januar 2025) (22).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet" „kein weiteres Anwendungsgebiet" ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Nicht zutreffend.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend" an.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Lazcluze® (Stand: Januar 2025) (22).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken von Johnson & Johnson. Die Informationen zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und zu den Wirkmechanismen der verschiedenen Therapieansätze wurden relevanten Fachinformationen, weiterführender Sekundärliteratur sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Zugazagoitia J, Enguita AB, Nunez JA, Iglesias L, Ponce S. *The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: current concepts and future prospects*. J Thorac Dis. 2014;6(Suppl 5):S526-36.
2. Lung Cancer Group Cologne (LCGC) am Centrum für Integrierte Onkologie Köln Bonn. *Treibermutationen beim Lungenkrebs*. 2021.
3. Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. *Signalling by receptor tyrosine kinases*. Annu Rev Biochem. 1993;62:453-81.
4. National Cancer Institute (NCI). *NCI Dictionary of Cancer Terms: Signal transduction*. 2021.
5. Citri A, Yarden Y. *EGF-ERBB signalling: towards the systems level*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7(7):505-16.
6. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al. *Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer*. Gene. 2006;366(1):2-16.
7. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. *Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2023;34(4):339-57.
8. Felip E, Cho BC, Gutierrez V, Alip A, Besse B, Lu S, et al. *Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA*. Ann Oncol. 2024;35(9):805-16.
9. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. *Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers*. Lung Cancer. 2015;88(1):108-11.
10. Vijayaraghavan S, Lipfert L, Chevalier K, Bushey BS, Henley B, Lenhart R, et al. *Amivantamab (JNJ-61186372), an Fc Enhanced EGFR/cMet Bispecific Antibody, Induces Receptor Downmodulation and Antitumor Activity by Monocyte/Macrophage Trogocytosis*. Mol Cancer Ther. 2020;19(10):2044-56.
11. Yun J, Lee SH, Kim SY, Jeong SY, Kim JH, Pyo KH, et al. *Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC*. Cancer Discov. 2020;10(8):1194-209.
12. Haura EB, Cho BC, Lee JS, Han J-Y, Lee KH, Sanborn RE, et al. *JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):9009-9009.
13. Park K, John T, Kim S-W, Lee JS, Shu CA, Kim D-W, et al. *Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):9512-9512.
14. Moores SL, Chiu ML, Bushey BS, Chevalier K, Luistro L, Dorn K, et al. *A Novel Bispecific Antibody Targeting EGFR and cMet Is Effective against EGFR Inhibitor-Resistant Lung Tumors*. Cancer Res. 2016;76(13):3942-53.

15. Grugan KD, Dorn K, Jarantow SW, Bushey BS, Pardinas JR, Laquerre S, et al. *Fc-mediated activity of EGFR x c-Met bispecific antibody JNJ-61186372 enhanced killing of lung cancer cells*. MAbs. 2017;9(1):114-26.
16. Sabari JK, Shu CA, Park K, Leighl N, Mitchell P, Kim S, et al. *Amivantamab in Post-platinum EGFR Exon 20 Insertion Mutant Non-small Cell Lung Cancer. WCLC, January 28-31 2021*. 2021.
17. Ahn MJ, Han JY, Lee KH, Kim SW, Kim DW, Lee YG, et al. *Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study*. Lancet Oncol. 2019;20(12):1681-90.
18. Yuhan Corporation and Janssen Research & Development, LLC. *JNJ-73841937 (lazertinib, YH25448); Investigator's Brochure - Edition 15*.
19. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. *AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2015;372(18):1689-99.
20. Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, Soo RA, Reungwetwattana T, Yang JC, et al. *Lazertinib Versus Gefitinib as First-Line Treatment in Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From LASER301*. J Clin Oncol. 2023;41(26):4208-17.
21. Lee S-H, Cho BC, Han J-Y, Cho EK, Lee J-S, Lee KH, et al. *Amivantamab and lazertinib in treatment-naïve EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC): Long-term follow-up and ctDNA results from CHRYSALIS*. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):9134-9134.
22. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Lazcluze® (Lazertinib) [Stand: Januar 2025]*. 2025.