

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Amivantamab (Rybrevant®)

Johnson & Johnson

Modul 2C

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.01.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

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	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Frequenz der EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen.....	9
Abbildung 2-2: Einfluss der EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen auf die Aktivierung des EGFR	10
Abbildung 2-3: Die verschiedenen Wirkmechanismen von Amivantamab.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHO	Zelllinie aus Ovarien des Chinesischen Zwerghamsters (chinese hamster ovary, <i>Cricetulus griseus</i>)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
ERBB	erythroblastic leukemia viral oncogene homologue
Exon-19-Del	Exon-19-Deletion
Exon-20-Ins	Exon-20-Insertionsmutation
Exon-21-L858R-Sub	Exon-21-L858R-Substitutionsmutation
Fc	Fragment crystallizable
FcγRs	Fc-gamma-Rezeptoren
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (human epidermal growth factor receptor)
IgG1	Immunglobulin G1
kDa	Kilodalton
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MET	Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NGS	Next generation sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
ORR	Gesamtansprechrage (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PI3-K	Phosphatidylinositol-3-Kinase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
ROS	Protoonkogene Tyrosin-Protein-Kinase
STAT	Signal transducer and activator of transcription
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:	Amivantamab
Handelsname:	Rybrevant® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
ATC-Code:	L01FX18

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
19264693	EU/1/21/1594/001	Ein ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Amivantamab. Eine 7 ml Durchstechflasche enthält 350 mg Amivantamab.	1 Durchstechflasche

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 (rythroblastic 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 receptor, 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 eines 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).

EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen beim NSCLC

EGFR-Mutationen sind mit ca. 15% die am zweithäufigsten vorkommende Mutation bei Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge (2). Die EGFR-Exon-20-Insertion (Exon-20-Ins) ist nach der EGFR-Exon-19-Deletion (Exon-19-Del) und der EGFR-Exon-21-L858R-Substitutionsmutation (Exon-21-L858R-Sub) die dritthäufigste EGFR-Mutation und kann nach aktuellen Untersuchungen bis zu 10% aller Fälle mit EGFR-Mutation beim NSCLC ausmachen (7). In Deutschland ist der Anteil mit 7,2% geringer (8). EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen kommen gehäuft bei Frauen, Menschen asiatischer Herkunft, Adenokarzinomen sowie bei Patienten, die niemals geraucht haben, vor (9). Die Insertionen sind auf molekularer Ebene sehr heterogen und können als Inframe-Insertionen oder Duplikationen zwischen 3 und 21 Basenpaaren (1-7 Aminosäuren) zwischen den Positionen D761 und C775 des EGFR Proteins beschrieben werden (siehe Abbildung 2-1) (9). Dabei kommen die Insertionen am C-terminalen Ende der C-Helix sowie häufiger im sogenannten Loop vor, der sich direkt daran anschließt. Somit liegen die häufigsten Insertionspositionen in der Loop Region V769-D770 (24,6%), D770-N771 (25,5%) und H773-V774 (22,6%) (9). Durch die hohe Variabilität der EGFR-Exon-20-Ins und den Gebrauch verschiedener Sequenzierungsmethoden wird diese Insertion nicht ausreichend detektiert (3, 4). In neuesten Untersuchungen konnten bis zu 100 einzigartige Varianten durch next generation sequencing (NGS) identifiziert werden (7). Im Vergleich dazu wurden mittels Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) nur ca. 50% aller EGFR-Exon-20-Ins detektiert (7).

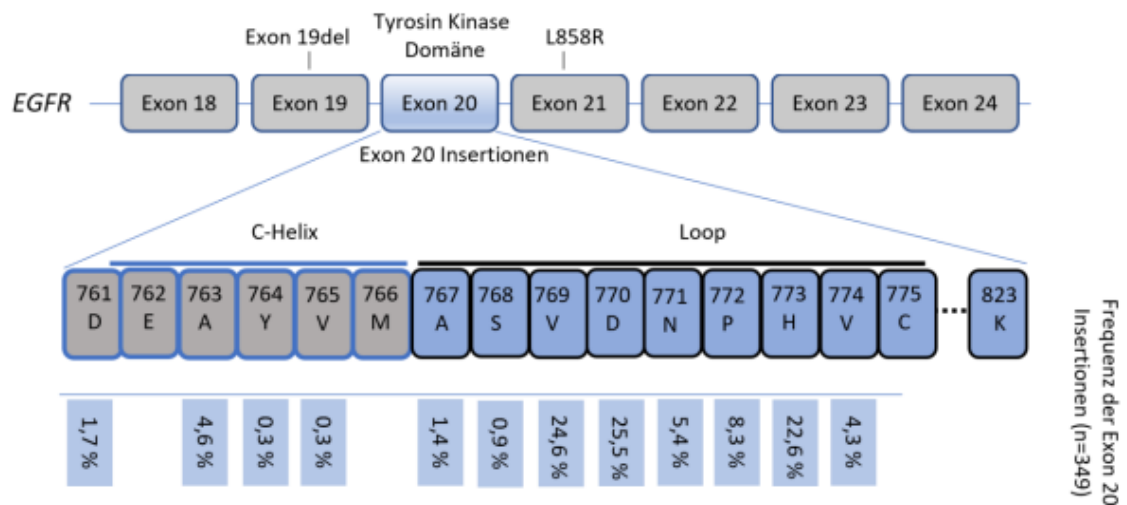


Abbildung 2-1: Frequenz der EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen

Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (9).

Exon-20-Ins kommen auch im strukturell analogen HER2-Rezeptor vor, einem anderen Vertreter der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Familie. Obwohl HER2-Mutationen viel seltener bei NSCLC Patienten sind (ca. 2%), ist die Exon-20-Ins mit mehr als 90% aller HER2-Mutationen hier dominierend (10, 11). Auf diese wird im Folgenden nicht weiter eingegangen, da der Wirkstoff Amivantamab spezifisch an EGFR (HER1) bindet. Im physiologischen Zustand der Zelle ist normalerweise eine Bindung des Liganden EGF nötig, um den Wildtyp-EGFR (unmutierter EGFR) zu aktivieren. Diese Ligandenbindung induziert eine Konformationsänderung im EGFR, wodurch dieser in der Lage ist, mit anderen EGFR (aus der EGFR-Familie) Homo- oder Heterodimere zu bilden (9). Intrazellulär erfolgt daraufhin eine Autophosphorylierung der EGFR-Tyrosinreste. Diese phosphorylierten Tyrosinreste sind der Ausgangspunkt für die Bildung eines großen Proteinkomplexes, der die Weiterleitung des Signals in verschiedene Signalkaskaden, wie beispielsweise den Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP)-Kinase-Signaltransduktionsweg, den Phosphoinositol-3-Kinase (PI3-K)-Signaltransduktionsweg oder den signal transducer and activator of transcription (STAT)-Signaltransduktionsweg vermittelt. Dadurch werden vielfältige biologische Vorgänge, wie Apoptose, Proliferation oder Migration, gesteuert (9). Eine unkontrollierte Aktivierung dieser Signalwege hat daher hohes Potenzial, onkogen zu wirken, wobei gleich mehrere Veränderungen, die charakteristisch für eine Tumortransformation sind und als „Hallmarks of Cancer“ beschrieben wurden, aktiviert werden können (12).

Exon-20-Ins befinden sich am C-terminalen Ende einer besonderen Struktur des EGFR, der sogenannten C-Helix, oder alternativ im Loop, der sich daran anschließt (siehe Abbildung 2-1). Die C-Helix ist eines der wichtigsten regulatorischen Elemente des EGFR, indem sie von einer nach außen gerichteten Orientierung in eine innere Orientierung rotieren kann und dadurch eine spezifische Interaktion mit einer für die EGFR-Dimerisierung wichtigen Domäne erlaubt (siehe Abbildung 2-2) (13). Im pathologischen Zustand bewirkt die EGFR-Exon-20-Ins in der Loop-Region, dass die C-Helix vermehrt in eine innere Position gedrückt und dadurch die aktivierte EGFR Konformation bevorzugt eingenommen wird. Dieses hat eine Verschiebung zu vermehrter Dimerisierung und dadurch verstärkter Aktivierung des EGFR-Exon-20-Ins sowie eine erhöhte Proliferation der Lungenkrebszellen zur Folge (siehe Abbildung 2-2) (9, 13, 14).

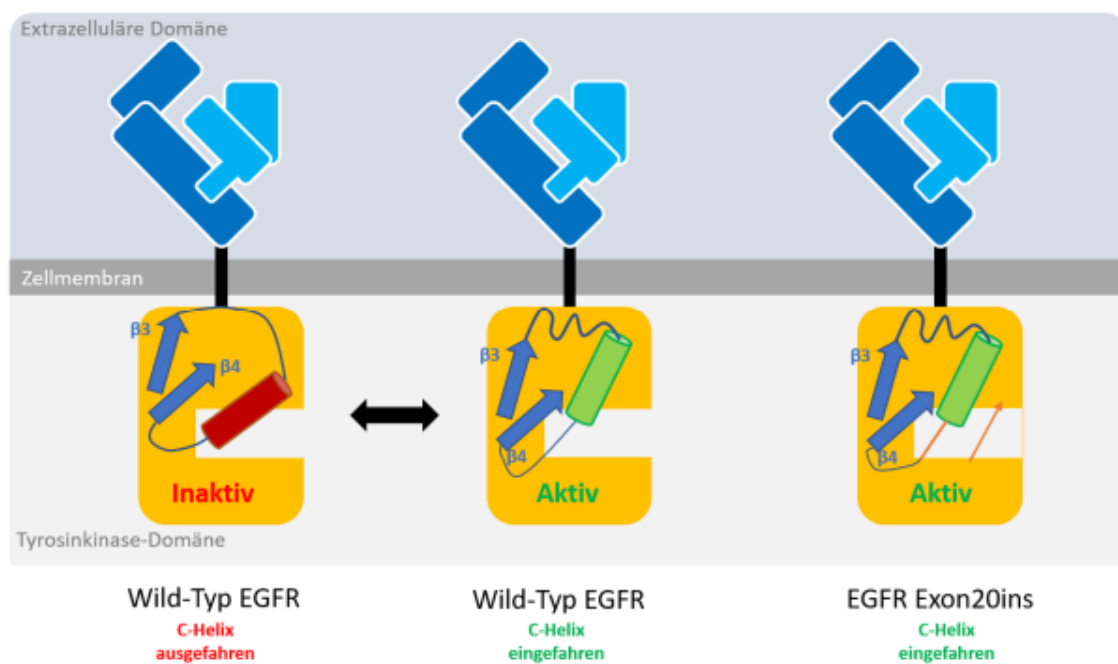


Abbildung 2-2: Einfluss der EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen auf die Aktivierung des EGFR

Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (15) und (9).

Wie beschrieben, handelt es sich bei EGFR-Exon-20-Ins überwiegend um Inframe-Insertionen (siehe Abbildung 2-1), die als Treibermutationen wirken und typischerweise die EGFR-Kinaseaktivität konstitutiv aktivieren. Anders als andere EGFR-aktivierende Mutationen, gehen diese meist mit einer Resistenz gegenüber klassischen EGFR-TKI (Tyrosinkinase-Inhibitor) einher (9), was sich in geringeren Gesamtansprechraten und einem deutlich kürzerem progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS) im Vergleich zu Patienten mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionmutation zeigt (16). Sehr niedrige Gesamtansprechraten bei Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins zwischen 3% und 9% wurden für Erlotinib, Gefitinib und Afatinib berichtet (9). Mittlerweile zeichnet sich in zahlreichen veröffentlichten Untersuchungen anhand der Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben (overall survival, OS) das eindeutige Bild ab, dass die klassischen EGFR-TKI bei Patienten mit einer EGFR-Exon-20-Ins in der Regel nur eine sehr geringe Wirkung zeigen (17-19). Die unzureichende Wirksamkeit der bestehenden Behandlungsoptionen mit klassischen TKI oder auch derzeit verfügbaren anderen Therapien wie die klassische Chemotherapie zeigt den ungedeckten medizinischen Bedarf an einer wirksamen und zielgerichteten Therapiealternative, welche spezifisch die EGFR-Exon-20-Ins adressiert, auf. An dieser Stelle ermöglicht Amivantamab eine Schließung der bestehenden Versorgungslücke. Es handelt sich bei Amivantamab um einen bispezifischen Antikörper in der klinischen Entwicklung für Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins NSCLC. Im folgenden Kapitel wird der Wirkmechanismus von Amivantamab vorgestellt.

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 (20, 21). 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-19-Del, L858R, T790M, C797S, Exon-20-Ins, und MET-Amplifikationen (22, 23). Die Bindung von Amivantamab an die extrazelluläre Domäne des EGFR und MET-Rezeptors bewirkt eine Inhibition der Ligandenbindung und der Liganden-getriebenen Signalübertragung und damit eine Hemmung des Tumorzellwachstums (24, 25). 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 2-3). Dies trägt in-vitro und in-vivo zum anti-proliferativen Effekt durch Hemmung des EGFR und MET Signalwegs bei (21).

Amivantamab wird in speziellen Ovarialzellen des chinesischen Zwerghamsters (CHO-Zellen) produziert, die nur geringe Mengen des Monosaccharids Fruktose in den Fc-Teil (fragment crystallizable) des Antikörpers einbauen. Ein geringer Anteil an Fruktose bewirkt, dass der Fc-Teil eine erhöhte Bindung zu Fc-gamma-Rezeptoren (FcγRs)-IIIa/CD16a auf Immunzellen aufweist (25). Der für die Wirkung von Amivantamab relevante Mechanismus für NSCLC EGFR-Exon-20-Ins 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 (20). 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 (20). Die dadurch induzierte Herunterregulierung der EGFR oder MET auf den NSCLC Exon-20-Ins-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) (20). 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.

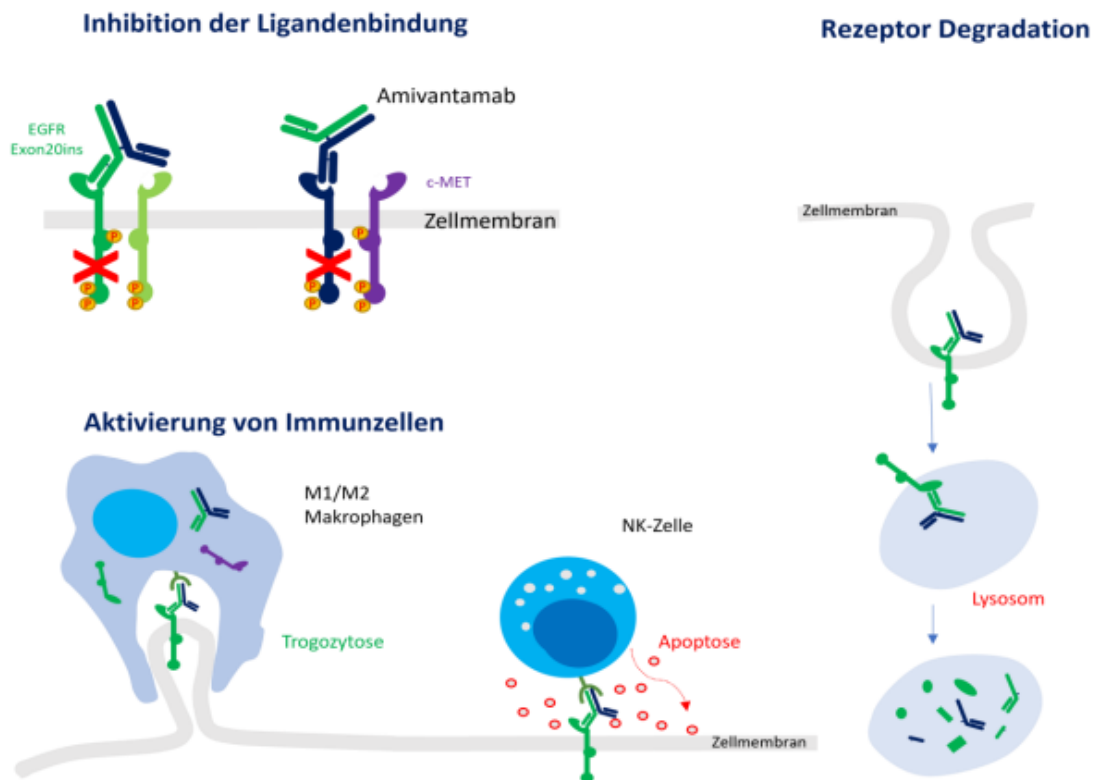


Abbildung 2-3: Die verschiedenen Wirkmechanismen von Amivantamab

Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (21) und (26).

Amivantamab in Kombination mit Chemotherapie

Als bispezifischer Antikörper, der in der Lage ist, die extrazellulären Domänen sowohl des EGFR- als auch des MET-Rezeptors zu binden, hat Amivantamab das Potenzial, eine durch eine EGFR- oder MET-Mutation getriebene Erkrankung unabhängig von aktivierenden und resistenzbedingten Mutationen innerhalb der intrazellulären Domänen der Proteine zu kontrollieren (21). Diese entscheiden maßgeblich über die Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber zugelassenen TKIs (27, 28). Wie bei bereits zugelassenen EGFR-TKI zur Behandlung von EGFR-mutiertem NSCLC beruht ein großer Teil der Wirkung von Amivantamab auf dessen Fähigkeit, den biologischen Treiber des Tumorwachstums zu blockieren, die Zellteilung des Tumors zu stoppen und schlussendlich zum Zelltod zu führen (22).

Bei EGFR-TKI sind in dem Kontext der Behandlung von fortgeschrittenen NSCLC in der Vergangenheit mehrere Studien durchgeführt worden, um die optimale Anwendung dieser Wirkstoffe zu untersuchen, einschließlich einer möglichen Kombinationstherapie mit Chemotherapie. Zwei Studien, in denen Gefitinib (ein TKI der ersten Generation) mit Carboplatin und Pemetrexed kombiniert wurde, zeigten verbesserte Ergebnisse im Vergleich zu Gefitinib allein in Bezug auf objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR), PFS und Gesamtüberleben (29, 30). Diese Ergebnisse legen nahe, dass dieser kombinierte Ansatz bei ausgewählten Populationen mit EGFR-mutiertem NSCLC von Nutzen sein könnte, da die gleichzeitige Verwendung von Chemotherapie potenzielle Tumorzellen mit inhärenter TKI-Resistenz eliminieren und somit das Fortschreiten der Erkrankung verzögern könnte. Amivantamab weist eine antitumorale Aktivität auf, die auch auf ADCC-abhängigen Mechanismen beruht (20). Dieser Mechanismus tritt bei einer Behandlung mit EGFR-TKI nicht auf. Daher können sich weitere Synergismen durch eine Amivantamab/Chemotherapie-Kombination ergeben, die sich aus einer Unterbrechung eines hemmenden Tumor-Mikroumfeldes und der Ausrichtung von Fc-Rezeptor-tragenden Immunzellen auf Tumorzellen herleiten. Angesichts der nachgewiesenen Aktivität von sowohl platinbasierten Kombinationschemotherapien als auch einer Amivantamab-Monotherapie (31) bei Patienten mit EGFR-Exon-20-Ins-mutiertem NSCLC wurde angenommen, dass die Kombination dieser beiden Therapien die Wirksamkeit verbessern kann, verglichen mit der separaten Anwendung der einzelnen Wirkstoffe. Das Nebenwirkungsprofil von Amivantamab ähnelt dem von EGFR-TKI oder anderen monoklonalen Antikörpern und unterscheidet sich weitgehend von dem von chemotherapeutischen Wirkstoffen (31), was einen additiven Effekt auf einzelne Nebenwirkungen unwahrscheinlich macht. Darüber hinaus moduliert Amivantamab keine Zytokine, die bekannte Auswirkungen auf metabolisierende Enzyme und Transporter haben, und aufgrund des Fehlens gemeinsamer Eliminationswege für Amivantamab und Carboplatin oder Pemetrexed wurden keine relevanten pharmakokinetischen Interaktionen erwartet.

Amivantamab wurde zuvor in Kombination mit Carboplatin-Pemetrexed bei 20 Patienten mit NSCLC im Rahmen der CHRYSALIS-Studie untersucht (32). Das Sicherheitsprofil entsprach hier dem der einzelnen Wirkstoffe und die effektive Exposition gegenüber Amivantamab wurde durch die Kombination mit der Chemotherapie nicht negativ beeinflusst. Darüber hinaus zeigten 4 von 5 Patienten in dieser Studie, die zuvor keine Behandlung mit EGFR-Exon-20-Ins für NSCLC erhalten hatten, ein partielles Ansprechen durch die Kombination aus Amivantamab und Chemotherapie. Diese Ergebnisse, gemeinsam mit den zuvor genannten immunmodulatorischen Effekten von Amivantamab, legen das Potenzial für eine Synergie mit der Chemotherapie nahe.

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 Dokuments 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
Rybrevant [®] ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.	Nein	Decision Date: 27.06.2024 Notification Date: 28.06.2024	C
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 Rybrevant[®] (Stand: Dezember 2024) (33).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Rybrevant® ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie.	Decision Date: 09.12.2021 Notification Date: 10.12.2021
Rybrevant® ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).	Decision Date: 22.08.2024 Notification Date: 23.08.2024
Rybrevant® ist indiziert in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.	Decision Date: 19.12.2024 Notification Date: 20.12.2024
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 2-4 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 Rybrevant® (Stand: Dezember 2024) (33).

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. Bauml JM, Viteri S, Minchom A, Bazhenova L, Ou S, Schaffer M, et al. *FP07.12 Underdiagnosis of EGFR Exon 20 Insertion Mutation Variants: Estimates from NGS-based Real-World Datasets*. Journal of Thoracic Oncology. 2021;16(3):S208-S9.
8. AIO-Studien-gGmbH (AIO). *CRISP Interim analysis: NSCLC stage IV, IIIB/C palliative*. Database cut 30.09.2023. 2023.
9. Vyse S, Huang PH. *Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer*. Signal Transduct Target Ther. 2019;4:5.
10. Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, et al. *Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives*. J Clin Oncol. 2013;31(16):1997-2003.
11. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, Roy-Chowdhuri S, Lau C, Zaidinski M, et al. *Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas*. Clin Cancer Res. 2012;18(18):4910-8.
12. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell. 2011;144(5):646-74.
13. Eck MJ, Yun CH. *Structural and mechanistic underpinnings of the differential drug sensitivity of EGFR mutations in non-small cell lung cancer*. Biochim Biophys Acta. 2010;1804(3):559-66.
14. Yasuda H, Park E, Yun CH, Sng NJ, Lucena-Araujo AR, Yeo WL, et al. *Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer*. Sci Transl Med. 2013;5(216):216ra177.
15. Ferguson KM, Berger MB, Mendrola JM, Cho HS, Leahy DJ, Lemmon MA. *EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization*. Mol Cell. 2003;11(2):507-17.
16. Zhang T, Wan B, Zhao Y, Li C, Liu H, Lv T, et al. *Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment*. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(3):302-16.

17. Christopoulos P, Grohé C, Griesinger F, Falkenstern-Ge RF, Krisam J, Brückner L, et al. *153P Real-world study of NSCLC with EGFR exon 20 insertions*. Journal of Thoracic Oncology. 2021;16(4):S780-S1.
18. Ichihara E, Yasuda H, Takashima Y, Zenke Y, Takeuchi S, Morise M, et al. *Abstract CT106: Phase I/II study of osimertinib in EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer patients: AEX20*. Cancer Research. 2021;81(13_Supplement):CT106-CT.
19. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. *Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6*. Lancet Oncol. 2015;16(7):830-8.
20. 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.
21. 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.
22. 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-.
23. 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-.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Morgillo F, Della Corte CM, Fasano M, Ciardiello F. *Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer*. ESMO Open. 2016;1(3):e000060.
28. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. *Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer*. Br J Cancer. 2019;121(9):725-37.
29. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. *Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study*. J Clin Oncol. 2020;38(2):115-23.
30. Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. *Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer*. J Clin Oncol. 2020;38(2):124-36.

31. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. *Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study*. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3391-402.
32. Nagasaka M, Goto K, Gomez J, Hida T, Shu C, Lee CK, et al. *P50.04 Amivantamab in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(10):S1116.
33. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]*. 2024.