

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Amivantamab (Rybrevant®)*

Johnson & Johnson

**Modul 2B**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.01.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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 .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

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**

	<b>Seite</b>
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: Resistenzmechanismen im mNSCLC nach Osimertinib-Therapie.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Therapiealgorithmus für mNSCLC im Stadium IV mit EGFR-aktivierender Mutation. ....	9
Abbildung 2-2: Die verschiedenen Wirkmechanismen von Amivantamab.....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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-20-Ins	Exon-20-Insertionsmutation
Fc	Fragment crystallizable
FcγRs	Fc-gamma-Rezeptoren
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
IgG1	Immunglobulin G1
kDa	Kilodalton
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue
MET	Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor
METamp	Mesenchymal-Epitheliale Transitionsfaktor Amplifikation
mg	Milligramm
mNSCLC	Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
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)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PZN	Pharmazentralnummer
ROS	Protoonkogene Tyrosin-Protein-Kinase

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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

<b>Wirkstoff:</b>	Amivantamab
<b>Handelsname:</b>	Rybrevant® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>ATC-Code:</b>	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
17505392	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-Tyrosinkinase vermittelt (3). Der EGFR ist ein membranständiger Rezeptor. Er gehört zur ERBB-Proteinfamilie (erythroblastic leukemia viral oncogene homologe, 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 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% der Patienten mit fortgeschrittenem EGFRm-NSCLC weisen bei der Erstdiagnose bereits Hirnmetastasen auf (8). Bei mehr als 50% der Patienten treten diese innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose auf, trotz Behandlung mit EGFR-TKI (9).

Resistenzmechanismen gegen Osimertinib sind vielfältig und spielen in der Klinik eine immer wichtigere Rolle. Die ESMO-Leitlinien zeigen, dass es nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten für Patienten gibt, die unter Osimertinib in der Erstlinie fortschreiten, und empfehlen, dass diese Patienten in eine klinische Studie aufgenommen werden oder eine platinbasierte Chemotherapie erhalten (7).

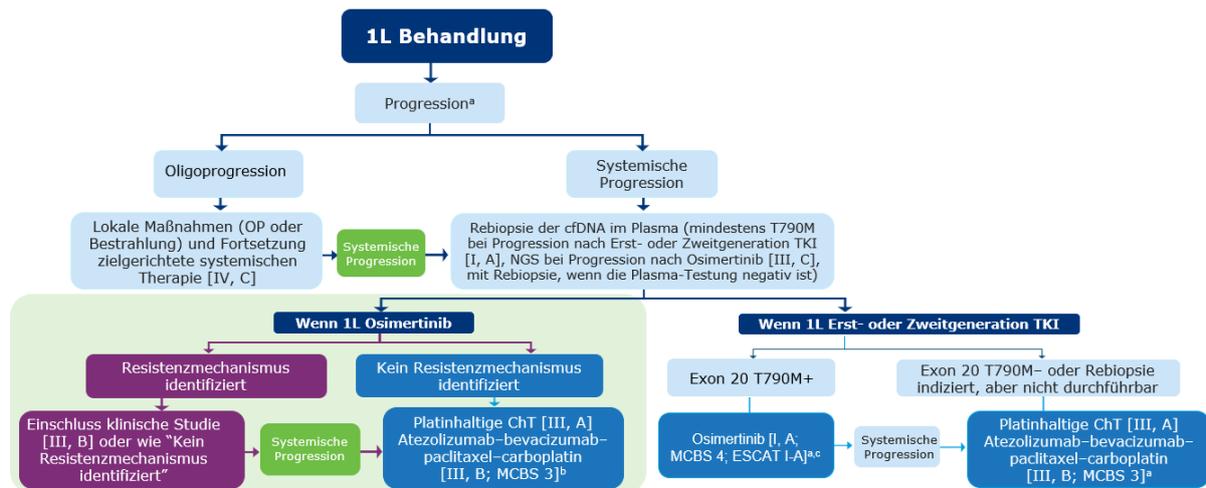


Abbildung 2-1: Therapiealgorithmus für mNSCLC im Stadium IV mit EGFR-aktivierender Mutation.

Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (7).

a: Patienten mit moderater radiologischer Progression und anhaltendem klinischen Nutzen können mit EGFR-TKI weiterbehandelt werden; b: ESMO-MCBS v1.1 wurde zur Berechnung von Scores für neue Therapien/Indikationen verwendet, die von der EMA oder FDA zugelassen wurden. Die Scores wurden von der ESMO-MCBS-Arbeitsgruppe berechnet und vom ESMO-Leitlinienausschuss validiert.

Abkürzungen: 1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; cfDNA: zellfreie DNA; ChT: Chemotherapie; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; EMA: European Medicines Agency; ESMO: Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie; FDA: US Food and Drug Administration; MCBS: magnitude of clinical benefit scale; NGS: next-generation sequencing; RT: Strahlentherapie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

In der Phase-3-Studie KEYNOTE-789 zeigte die Behandlung mit einer Platin-Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie nach einem Fortschreiten der Erkrankung mit Osimertinib oder EGFR-TKI der ersten oder zweiten Generation den Patienten nur begrenzten Nutzen gegenüber einer Platin-Chemotherapie (10).

Die Resistenzmechanismen gegenüber Osimertinib sind im Vergleich zu EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation vielfältiger (11-13). Mit dem zunehmenden Einsatz von Osimertinib als Erst- oder Zweitlinientherapie gewinnt die Behandlung der Resistenz gegen Osimertinib daher zunehmend an klinischer Bedeutung (7).

Tabelle 2-3: Resistenzmechanismen im mNSCLC nach Osimertinib-Therapie

Resistenzmechanismen	On-/Off-Target	nach 1L Osimertinib	nach 2L Osimertinib
EGFR Mutation	On-Target	6-12%	10-20%
EGFR Amplifikation	On-Target	10-15%	10-15%
MET Amplifikation	Off-Target	7-15%	7-15%
Andere erworbene Amplifikationen	Off-Target	5-10%	5-10%
Erworbene Mutationen	Off-Target	12-15%	5-10%
Alterationen der Zellzyklusgene	Off-Target	8-12%	12-15%
Histologische Veränderung	Off-Target	12-15%	5-15%
Fusion	Off-Target	1-10%	3-10%
Unbekannt	Unbekannt	40-50%	30-40%

Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (11).  
 Abkürzungen: 1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; MET: Mesenchymal-Epithelialer Transitionsfaktor.

Erworbene Resistenzmechanismen nach Osimertinib können EGFR abhängig (On-Target) oder unabhängig (Off-Target) sein. Eine klassische Off-Target-Resistenz ist z. B. die MET-Amplifikation (METamp) (14). METamp sind eine der häufigsten Resistenzmutationen gegen Osimertinib (15), können aber unentdeckt bleiben, wenn nur mit NGS getestet wird (16).

In einer Analyse von Patienten, die an der INSIGHT 2-Studie teilnahmen, wurde mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bei ca. 50% der Patienten eine METamp nachgewiesen, während nur bei 11,7% der Patienten mittels liquid biopsy und next generation sequencing (NGS) eine METamp nachgewiesen wurde. Daraus wurde abgeleitet, dass METamp bei alleiniger Verwendung von NGS häufig unentdeckt bleiben kann (16, 17).

### 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 (18, 19). 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-Deletionen, L858R, T790M, C797S, und METamp (20, 21). 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 (22, 23). 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 2-2). Dies trägt in-vitro und in-vivo zum anti-proliferativen Effekt durch Hemmung des EGFR- und MET-Signalwegs bei (19).

Amivantamab wird in speziellen Ovarialzellen des chinesischen Zwerghamsters (CHO-Zellen) produziert, die nur geringe Mengen des Monosaccharids Fruktose in den Fc-Teil des Antikörpers einbauen. Ein geringer Anteil an Fruktose bewirkt, dass der Fc-Teil (fragment crystallizable) eine erhöhte Bindung zu Fc-gamma-Rezeptoren (FcγRs)-IIIa/CD16a auf Immunzellen aufweist (23). 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 (18). 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 (18). 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) (18). 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.

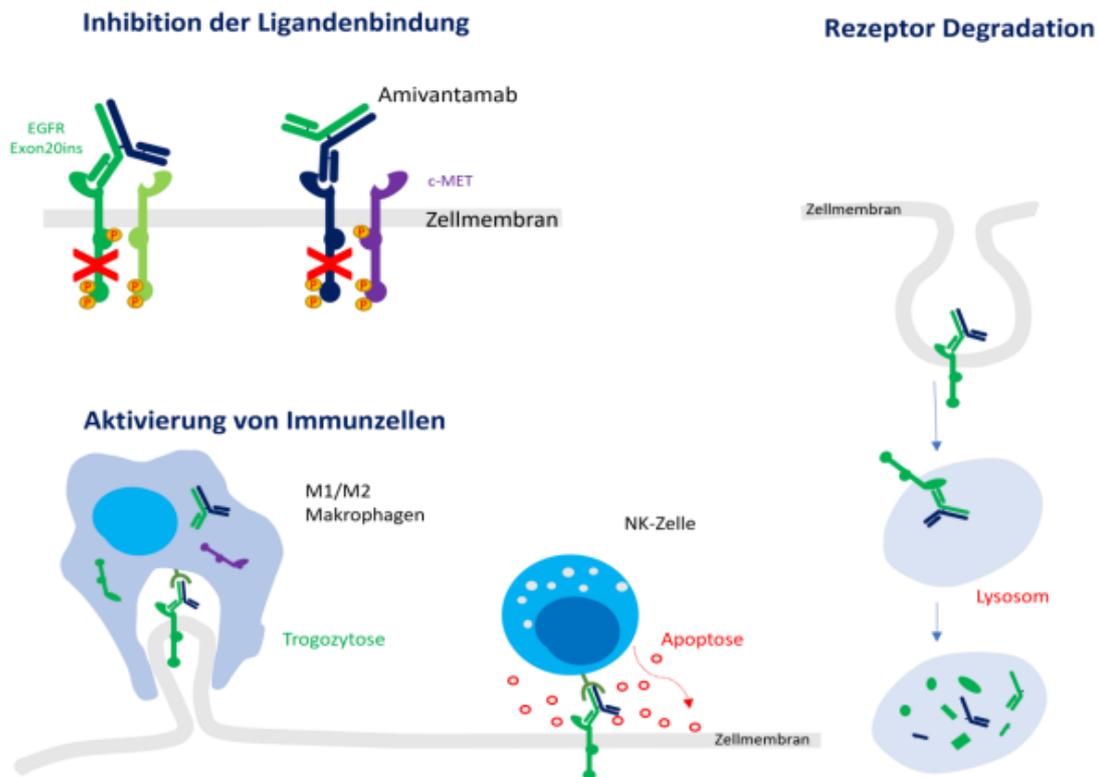


Abbildung 2-2: Die verschiedenen Wirkmechanismen von Amivantamab  
Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert nach (19) und (24).

### 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 (19). Diese entscheiden maßgeblich über die Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber zugelassenen TKI (25, 26). Wie bei bereits zugelassenen EGFR-TKI zur Behandlung von EGFRm-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 (20).

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 Ansprechrate (objective response rate ORR), progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) und Gesamtüberleben (overall survival, OS) (27, 28).

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Diese Ergebnisse legen nahe, dass dieser kombinierte Ansatz bei ausgewählten Populationen mit EGFRm-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 (18). 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 (21) bei Patienten mit EGFR-Exon-20-insertionsmutiertem (Exon-20-Ins) 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 (29), 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 Studie CHRYSALIS untersucht (30). Das Sicherheitsprofil entsprach hier dem der einzelnen Wirkstoffe und die effektive Exposition gegenüber Amivantamab wurde durch die Kombination mit der Chemotherapie nicht negativ beeinflusst. Diese Ergebnisse, gemeinsam mit den zuvor genannten immunmodulatorischen Effekten von Amivantamab, legten 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 2-4 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].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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 <sup>a</sup>
Rybrevant <sup>®</sup> 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).	Nein	Decision Date: 22.08.2024 Notification Date: 23.08.2024	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.            Abkürzungen: NSCLC: non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom),            EGFR: epidermal growth factor receptor (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor),            TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Rybrevant<sup>®</sup> (Stand: Dezember 2024) (31).

### 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 2-5 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 2-5: 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 mit 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 Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.	Decision Date: 27.06.2024 Notification Date: 28.06.2024
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 2-5 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) (31).

### 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. Yang JC-H, Lee DH, Lee J-S, Fan Y, de Marinis F, Okamoto I, et al. *Oral presentation at ASCO 2023; abstract LBA9000: Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: Phase 3 KEYNOTE-789 study*. 2023.
11. Passaro A, Janne PA, Mok T, Peters S. *Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer*. Nat Cancer. 2021;2(4):377-91.
12. Piotrowska Z, Chen LN, Shum E, Park C, Guo M, Liu Y, et al. *Tissue and plasma-based mechanisms of resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutant NSCLC: A multi-institutional cohort*. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16\_suppl):9108-.
13. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, Lovly CM, Paz-Ares L. *Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors*. Ann Oncol. 2018;29(suppl\_1):i10-i9.
14. Di Noia V, D'Aveni A, D'Argento E, Rossi S, Ghirardelli P, Bortolotti L, et al. *Treating disease progression with osimertinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: novel targeted agents and combination strategies*. ESMO Open. 2021;6(6):100280.

15. Ramalingam SS, Zhang N, Yu J, Espenschied C, Green T, Infantine J, et al. *MA07.03 Real-world Landscape of EGFR C797X Mutation as a Resistance Mechanism to Osimertinib in Non-small Cell Lung Cancer*. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(9):S67-S8.
16. Yu HA, Kerr K, Rolfo CD, Fang J, Finocchiaro G, Wong K-H, et al. *Detection of MET amplification (METamp) in patients with EGFR mutant (m) NSCLC after first-line (1L) osimertinib*. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16\_suppl):9074-.
17. Besse B, Baik CS, Marmarelis ME, Sabari JK, Goto K, Shu CA, et al. *Predictive biomarkers for treatment with amivantamab plus lazertinib among EGFR-mutated NSCLC in the post-osimertinib setting: Analysis of tissue IHC and ctDNA NGS*. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16\_suppl):9013-.
18. 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.
19. 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.
20. 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-.
21. 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-.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Morgillo F, Della Corte CM, Fasano M, Ciardiello F. *Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer*. *ESMO Open*. 2016;1(3):e000060.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

29. 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.
30. 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.
31. Janssen-Cilag GmbH. *Fachinformation Rybrevant® (Amivantamab) [Stand: Dezember 2024]*. 2024.