



(21390) RYBREVANT, Janssen-Cilag AG

Aufnahme nach Befristung in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2025

1 Zulassung Swissmedic

RYBREVANT wurde von Swissmedic per 2. Mai 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

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

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

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

Präklinische Studien zeigen, dass Amivantamab gegen Tumoren mit primären EGFR-aktivierenden Exon 20-Insertionsmutationen aktiv ist.

Amivantamab unterbindet die EGFR- und MET-Signalisierung, indem es die Ligandenbindung blockiert und den Abbau von EGFR und MET verstärkt, wodurch das Wachstum und die Progression des Tumors verhindert werden. Da EGFR und MET auch auf der Oberfläche von Tumorzellen vorhanden sind, können diese von Immuneffektorzellen wie natürlichen Killerzellen und Makrophagen gezielt angegriffen und durch antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) bzw. Trogozytosemechanismen zerstört werden. (Quelle: Fachinformation)

Standard of Care

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

[...] Im Zeitraum 2017 – 2019 machte das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) etwa 79% aller Lungenkrebsfälle aus. [...] Adenokarzinome bildeten mit 54% die größte Gruppe innerhalb der NSCLC, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen (28%).

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten mit NSCLC haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. *Für die große Mehrzahl von Patientinnen*

und Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert. Darüber hinaus stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren, lokale endoskopische und perkutane interventionelle Therapie und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung. (Quelle: Onkopedia 2022)

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

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

Die häufigsten Mutationen beim NSCLC betreffen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR). EGFR-Mutationen sind heterogen, wobei die Exon-19-Deletionen (Exon 19del) und die Mutation L858R 80 bis 85% der aktivierenden EGFR-Mutationen ausmachen. Die dritthäufigste EGFR Mutation ist die EGFR-Exon-20-Insertion (Exon20ins), welche bei 10-12% der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen identifiziert wird.

Die zielgerichteten EGFR- Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in der Erstlinientherapie des mNSCLC haben bei den häufigsten Mutationen (L858R-Mutationen und Exon19del) zu einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten, des Progressionsfreien Überlebens (progression free survival; PFS) und des Gesamtüberlebens (overall survival; OS) geführt. Patientinnen und Patienten mit Exon20ins-Mutation zeigten demgegenüber, mit Ausnahme spezifischer Mutationen wie beispielsweise der Mutation EGFR-A763_Y764insFQEA, unter zielgerichteter EGFR- TKI- Erstlinientherapie keine Verbesserung des OS. Molekularbiologische Untersuchungen wiesen für Exon 20ins Patientinnen und Patienten eine primäre Resistenz gegenüber den klassischen EGFR-TKIs nach. Grund dafür ist die veränderte Proteinstruktur des Rezeptors, welcher eine wirksame Bindung durch die klassischen EGFR-TKI sterisch verhindert. Daher haben NSCLC Patientinnen und Patienten mit EGFR-Exon20ins eine de-novo-Resistenz gegenüber klassischen EGFR-TKI. Dies führt dazu, dass die Standard-Erstlinientherapie für Patienten und Patienten mit NSCLC mit EGFR Exon20ins nach wie vor eine Immunchemotherapie darstellt, entsprechend dem Therapiekonzept von Patientinnen und Patienten ohne onkogene Treibermutationen, mit einer Ansprechrate von etwa 23-29% und einem medianen PFS von 3.4-6.9 Monaten. In den internationalen Leitlinien wird die, in der Schweiz nicht zugelassene, Kombinationstherapie mit Amivantamab/Carboplatin/Pemetrexed als Erstlinientherapie empfohlen. Amivantamab ist für Patientinnen und Patienten, deren Vortherapie kein Amivantamab enthielt, in der zweiten Linie heutiger Therapiestandard.

Studienlage

Amivantamab wird in verschiedenen Settings als Monotherapie oder Kombinationstherapie (u.a. mit Lazertinib, Lazertinib/ Carboplatin / Pemetrexed, Lazertinib/Bevacizumab, Osimertinib, Cetrelimab, Cabmatinib) in erster oder späterer systemischer Therapielinie, als intravenöse oder subkutane Gabe, bei EGFR-mutiertem NSCLC untersucht, weitere Studien sind geplant. Dabei beschränken sich die Studiensettings nicht auf EGFR Exon 20 Insertionsmutationen. Amivantamab wird auch bei EGFR Exon 19 Deletionen und EGFR Exon 21 L858R-Substitutionen untersucht und eine Studie bei ALK-, ROS1- und RET-Genfusionen sowie eine Studie bei EGFR-mutiertem Lungenkrebs und fortgeschrittenen oder neuen ZNS-Metastasen sind geplant.

Studie 1 –Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, 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 Oct 20;39(30):3391-3402
(kursive Textabschnitte: Zitat aus Fachinformation)

Abstract: Lopez-Garrido P et al., 2023. Long-term efficacy, safety, and predictors of response to amivantamab among patients with post-platinum EGFR Ex20ins-mutated advanced NSCLC. Journal of Thoracic Oncology, Volume 18, No. 4S.

PowerPoint-Präsentation: Garrido P et al. Oral Presentation ELCC 2023. Copenhagen, Denmark. Abstract #30. Presented at 16th Annual Ontario Thoracic Cancer; April 15, 2023; Niagara-on-the-Lake, ON, Canada.

Design

Multizentrische, offene Phase-1- Single-Arm Studie mit mehreren Kohorten.

Folgende relevante Haupteinschlusskriterien wurden angewandt:

- Histologisch oder zytologisch bestätigtes, metastasiertes oder inoperabel NSCLC.
- Progress nach einer vorherigen Standardtherapie (Kohorte D: platinbasierte Chemotherapie) für die metastasierte Erkrankung oder für alle anderen derzeit verfügbaren therapeutischen Optionen nicht in Frage kommen bzw. diese abgelehnt haben.
- Für Teil 1: Auswertbare Krankheit. Für Teil 2: Messbare Erkrankung gemäss den Response Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.
- Für Teil 2: Kohorte D: Bei den Teilnehmern muss zuvor eine EGFR-Exon-20-Insertion diagnostiziert worden sein, und sie dürfen zuvor nicht mit einem TKI mit bekannter Aktivität gegen Exon-20ins-Erkrankungen (z. B. Poziotinib) behandelt worden sein.
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Leistungsstatus 0-1

Folgende relevante Hauptausschlusskriterien wurden angewandt:

- *Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen**
- *Patienten mit einer ILD in der Vorgeschichte, die innerhalb der letzten 2 Jahre eine Behandlung mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva über einen längeren Zeitraum erhielten*
- *Patienten mit einem geplanten invasiven operativen Eingriff, einer kürzlich erlittenen traumatischen Verletzung oder einer vorgesehenen grösseren Operation, innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis des Studienmedikaments*

**Intrakranielle Wirkungen wurden in der CHRYSALIS Studie nicht untersucht.*

Intervention und Studienpopulation

Teil 1: Dosis-Eskalationsphase zur Bestimmung der empfohlenen Phase-II-Dosis (RP2D) von Amivantamab

Teil 2: Dosis-Expansionsphase zur Charakterisierung der Sicherheit und PK von Amivantamab innerhalb der RP2D, sowie zur Untersuchung der klinischen Aktivität bei verschiedenen Patientenpopulationen.

Insgesamt wurden 114 Exon-20ins-Patientinnen und Patienten aus der Dosisescalations- und -expansions- Kohorte D (Insertionsmutationen im Exon 20 des Gens) mit der RP2D von Amivantamab behandelt. Davon wurden 81 Patientinnen und Patienten in die Wirksamkeitsanalyse und 114 in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die 81 Patientinnen und Patienten, die in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen wurden, wurden mindestens dreimal nach Baseline untersucht oder haben die Behandlung aus weiteren Gründen, einschliesslich Krankheitsprogression/Tod, vor dem klinischen Cut-off (d. h. mindestens 4 Monate Nachbeobachtung) abgebrochen. *Der Nachweis einer EGFR Exon 20-Insertionsmutation wurde lokal mittels Next Generation Sequencing (NGS) oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in Tumorgewebe- oder Plasmaproben erbracht.*

Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Bereich: 42–84 Jahre), wobei 9 % der Teilnehmenden ≥ 75 Jahre alt waren. 59 % waren weiblich, 49 % waren asiatisch und 37 % waren weiss. Die mediane Zahl vorgängiger Therapien betrug 2 (Bereich: 1 bis 7 Therapien). Zum Studienbeginn hatten 99 % einen ECOG von 0 oder 1, 53 % hatten nie geraucht, 75 % hatten Krebs im Stadium IV und 22 % hatten vorgängig eine Behandlung wegen Hirnmetastasen erhalten. Insertionen in Exon 20 wurden an 8 verschiedenen Stellen festgestellt, die häufigsten waren A767 (24 %), S768 (16 %), D770 (11 %) und N771 (11 %).

Amivantamab wurde als intravenöse (IV) Infusion einmal wöchentlich für 4 Wochen, danach alle 2 Wochen gewichtsabhängig (1050 mg bei Körpergewicht unter 80kg, 1400mg bei Körpergewicht ≥ 80 kg) bis zur Krankheitsprogression oder dem Eintreten inakzeptabler Toxizität verabreicht. Die erste Dosis des Zyklus 1 wurde auf 2 Tage aufgeteilt, wobei die erste Infusion von 350 mg an Tag 1 und 700 mg (Körpergewicht < 80 kg) oder 1050 mg (Körpergewicht ≥ 80 kg) an Tag 2 verabreicht wurde.

Primärer Endpunkt

Die primären Endpunkte umfassten die Gesamtansprechrate (ORR) und die Inzidenz dosislimitierender Toxizität (DOT)

- Die Gesamtansprechrate (ORR) der Amivantamab-Monotherapie betrug 40% (95% KI: 29%, 51%). Der spätere Datenschnitt mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19.2 Monaten (Lopez-Garrido P et al, 2023) zeigte eine ORR von 37% (95% KI: 28-46).
- DOT: Bis zur maximal bewerteten Dosis von 1'750 mg wurde keine maximal verträgliche Dosis ermittelt.

Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte umfassten die Dauer des Ansprechens, die Gesamtklinische Benefitrate, das progressionsfreie Überleben (progression free-survival; PFS) und das Gesamtüberleben (overall survival; OS):

- Die Gesamt-klinische Benefitrate (CBR, definiert als bestätigtes komplettes Ansprechen (CR) plus partielles Ansprechen (PR) plus stabile Erkrankung (SD; definiert als therapeutisches Ansprechen von mindestens 11 Wochen), betrug 74% (95% CI: 63%-83%).
- Die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) betrug 7.62 Monate (95% KI: 5.13- 13.80)
- Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 12.5 Monate (Lopez et al, 2023. 95% KI: 6.9-19.3) und 42% (n=48) Patientinnen und Patienten erhielten Amivantamab für ≥ 12 Zyklen, 13% (n=15) waren zum Zeitpunkt der Analyse noch unter Therapie mit einer medianen Therapiedauer von 2.6 Jahren.
- Das mediane PFS betrug 8.3 Monate (95% KI: 5.5-10.6). Der spätere Datenschnitt (Lopez et al, 2023) zeigte ein mPFS von 6.9 Monaten (95% KI: 5.6-8.8)
- Das mediane OS betrug auch im späteren Datenschnitt 23 Monate (Lopez-Garrido P et al, 2023; 95% KI: 18.5-29.5)

Sicherheit/Verträglichkeit

Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit aus der pivotalen Studie

In der CHRYSALIS Studie waren die häufigsten gemeldeten TEAEs infusionsbedingte Reaktionen (65.8%), Dermatitis acneiformis (45.6%), Hautausschlag (36.8%), Paronychie (44.7%), Stomatitis (21.1%), Hypoalbuminämie (27.2%) sowie Obstipation (23.7%). Die infusionsbedingten Reaktionen beschränkten sich fast ausschließlich auf die erste Infusion und waren nicht ausschlaggebend für nachfolgende Infusionen.

Nebenwirkungen Grad 3 und höher wurden bei 40 Patientinnen und Patienten (35%) gemeldet. Dazu zählen Hypokaliämie bei 6 Studienteilnehmenden (5.3%) und Hautausschlag, Lungenembolie, Durchfall und Neutropenie bei jeweils vier Patientinnen und Patienten (4%). TEAEs des Grades 3 oder höher wurden bei 18 Studienteilnehmenden (15.8%; 22 Ereignisse) gemeldet. Die häufigsten TEAEs des Grades 3 oder höher waren Hautausschlag (4%) sowie infusionsbedingte Reaktionen und Neutropenie (3%). Bei den Ereignissen im Zusammenhang mit Amivantamab war kein einheitliches Muster schwerer Toxizität zu erkennen: Jeweils bei 3 Studienteilnehmenden infusionsbedingte Reaktionen und Neutropenie (2.6%; eine Neutropenie war Grad 4) und jeweils bei 2 Studienteilnehmenden (1.8%) Hypoalbuminämie, Akne und Diarrhö.

Im Datenschnitt mit medianer Nachbeobachtungszeit von 19.2 Monaten (Lopez-Garrido P et al, 2023) zeigten sich keine neuen sicherheitsrelevante Aspekte. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Hautausschlag (89%) und infusionsbedingte Reaktionen (67%). Behandlungsbedingte Dosisunterbrechungen, -reduzierungen und -abbrüche traten bei 33 (29 %), 20 (18 %) bzw. 8 (7 %) Patientinnen und Patienten auf.

Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit aus der Swissmedic Fachinformation:

Die Sicherheit von RYBREVANT wurde in der Studie EDI1001 untersucht, in welcher 489 Patienten mit Amivantamab Monotherapie behandelt wurden.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥ 20 %) waren Hautausschlag, IRR, Nagel-Toxizität, Hypoalbuminämie, Fatigue, Ödem, Stomatitis, Obstipation und Übelkeit. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen vom Grad 3 und 4 waren Hautausschlag (3,9 %), IRR (2,3 %) und Nagel-Toxizität (2,0 %). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei >1 % der Patienten waren interstitielle Lungenerkrankungen.

kung (1,4 %), IRR (1,2 %) und Hautausschlag (1,0 %). 4,1 % der Patienten beendeten die Behandlung mit RYBREVANT aufgrund von unerwünschten Wirkungen. Die häufigste unerwünschte Wirkung (> 1 %), die zu einem Behandlungsabbruch führten, war IRR (1,6 %). [...]

Ergänzungen zu Sicherheit und Verträglichkeit

UpToDate. LaCasce AS, Castells MC, Burstein HJ, Meyerhardt JA. Infusion-related reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy. Literature review current through: Mar 2024, This topic last updated: Jun 13, 2023

IRRs including dyspnea, flushing, fever, chills, nausea, chest discomfort, hypotension, and vomiting have occurred in up to two-thirds of patients treated with this agent, and are most common after the first infusion [22]. The cumulative risk with subsequent infusions is 1.1 percent.

The United States prescribing information for amivantamab recommends premedication with acetaminophen 650 to 1000 mg plus an oral or IV H1 blocker prior to each dose of the drug; premedication with a glucocorticoid (dexamethasone 10 mg IV or equivalent) is recommended prior to the initial dose on week 1 (which is administered as a split dose on days 1 and 2), and only as necessary for subsequent infusions (week 2 and beyond, which are given on day 1 only).

UpToDate. Maldonado F, Limper AH, Cass AS. Pulmonary toxicity of molecularly targeted agents for cancer therapy. Literature review current through: mar 2024. This topic last updated: Mar 18, 2024.

[...] In patients treated with amivantamab alone, the frequency of interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis is 3.3 percent, of which less than 1 percent is grade 3 toxicity [42]. In patients treated with amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed, the frequency of grade 3 ILD/pneumonitis is 2.6 percent. Patients should be monitored for new or worsening symptoms that may indicate ILD/pneumonitis (eg, cough, dyspnea, fever) [42]. Amivantamab should be withheld if ILD/drug-related pneumonitis is suspected and permanently discontinued if the diagnosis is confirmed or no other potential causes are identified. [...] The mechanism underlying pulmonary toxicity with these agents is unclear.

UpToDate. Ocular side effects of systemically administered chemotherapy. Liu CY, Francis JH, Abramson DH. Literature review current through: Mar 2024, this topic last updated: Jan 05, 2023.

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

Medizinische Leitlinien

NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.2024

Bei NSCLC EGFR Exon 20 Insertionsmutation empfiehlt die NCCN Guideline

Erstlinientherapie: Amivantamab-vmjw + Carboplatin/Pemetrexed (bevorzugt) oder

Systemische Therapie des Adenokarzinoms

Subsequente Therapielinie:

Bei fehlender Vortherapie mit Amivantamab-vmjw: Amivantamab-vmjw

ESMO oncogene-addicted metastatic non-small cell lung cancer Living Guideline v1.1 (July 2024) Hendriks L, Cortiula F, Mariamidze E, Martins-Branco D, Pentheroudakis G and Reck M, on behalf of the Clinical Practice Guideline author group

EGFR exon 20 insertion mutation

- *Platinum-based doublet ChT with or without ICI is recommended as first-line therapy*
- *Amivantamab–carboplatin–pemetrexed is recommended as first-line therapy*
- *Amivantamab is recommended for treatment of patients failing prior therapy which did not contain amivantamab*

Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: November 2022

Die Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC wird bestimmt durch die histologische Klassifikation des Tumors, molekularpathologische Alterationen (molekular-stratifizierte Therapie) und den Grad der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen und Immunzellen.

[...]

6.1.6.2.3.3.3 Exon 20 Insertionen (UC III)

Diese Gruppe wurde früher als „TKI-resistent“ bezeichnet, was sich aber nur auf die ersten, hier eingesetzten TKI bezog, die für klassische EGFR Mutationen entwickelt wurden. [...] Die Ansprechraten auf TKI der ersten und zweiten Generation liegen in der Gesamtgruppe unter 15%, das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt 2-3 Monate [97]. [...] Bei Pat. mit Exon 20-Insertionen außer spezifischen, EGFR-TKI-sensitiven Mutationen der UC I Gruppe (siehe Kapitel 6. 1. 6. 2. 3. 3. 1.) ist die initiale Gabe von klassischen EGFR-TKI nicht indiziert.

Ein wirksames Arzneimittel für Pat. mit Nachweis einer EGFR-Exon-20-Insertionsmutation ist der bispezifische Antikörper Amivantamab. [...]

Exon 20-Insertions-spezifische EGFR TKI befinden sich aktuell in der klinischen Entwicklung. Hierzu gehört Mobocertinib. Dieser orale Kinase-Inhibitor ist in den USA und der Schweiz bereits bei Versagen Platin-haltiger Chemotherapie zugelassen. [...]

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

PROGRESSIVE DISEASE

Rebiopsy—Consistent with expert guidelines, we typically biopsy a site of progressive disease to determine if another targetable mutation is present [34]. Our subsequent approach is described below.

Subsequent line therapy

Actionable driver present—If another actionable driver mutation is identified, we treat with the appropriate targeted agent. For example, MET amplification has been reported as a resistance mechanism for patients experiencing progression on osimertinib [35]. [...]

No other actionable driver present—If no alternative actionable driver mutation is identified, our approach depends on whether histologic transformation was present. [...]

No histologic transformation—For those without histologic transformation, we suggest the combination of amivantamab plus platinum-based chemotherapy [34], provided that it has not been previously administered. For those with prior exposure to amivantamab, we utilize platinum-based chemotherapy and an immune checkpoint inhibitor (ICI), with or without bevacizumab; however, chemotherapy alone is also an acceptable strategy. [...]

SPECIAL CONSIDERATIONS

[...] Management of uncommon EGFR mutations [...] EGFR exon 20 insertion mutation

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

For those treated with initial chemotherapy — For patients with EGFR exon 20insertion-mutated NSCLC that have progressed on chemotherapy (either with or without immunotherapy), we suggest amivantamab as a later-line option. [...]

Other options – Mobocertinib is an oral TKI that was previously approved by the FDA for patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations progressive on or after platinum-based chemotherapy, but the manufacturer is removing it from the market because of lack of efficacy in the confirmatory trial, although it may be available from the manufacturer for compassionate use in patients already receiving the drug. Other agents, including zipalertinib [56] are under investigation.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Bei Exon20-ins EGFRm NSCLC Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine kleine, in Studien schlecht untersuchte, Population.

Die ZulassungsinhaberIn hat drei retrospektive Kohortenstudie auf Basis von real-world Daten (RWD) eingereicht. Dabei wurden Daten von Kostenerstattungsanträgen und elektronischen Patientenakten zu Zweitlinien-Behandlungsmustern für fortgeschrittenen NSCLC mit Exon20ins analysiert. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden analog zur CHRYSALIS-Studie festgelegt.

Nachfolgende Abbildung zeigt eine Zusammenfassung der Studienresultate:

Endpunkt	CHRYSALIS (Lopez-Garrido P et al, 2023)	RWD: Chouaid et al, 2023		RWD: Minchom et al, 2022**		RWE: Christopoulos et al, 2023 (CATERPILLAR)	
	Amivantamab	Amivantamab	adjusted EU + US cohort*	Amivantamab	pooled dataset**	Amivantamab	adjusted RWPC cohort (ATT-adjusted)***
patients		n=114	n=349	n=81	n=125	n=114	n=55 lines of therapy
mOS [Mo]	23 (18.5-29.5)	22.77	12.52	22.8	12.8	23.13	10.25
mPFS [Mo]	6.9 (5.6-8.8)	6.93	4.17	8.3	2.9	6.93	3.38
* 19% Immuntherapie, 21.5% EGFR-TKI, 20% nicht-platinbasierte Chemotherapie, 18% VEGFi+Chemotherapie, 21.5% andere **28.8% Immuntherapie ± VEGFi, 16.8% TKI ± VEGFi, 15.2% nicht-platinbasierte Chemotherapien (z. B. Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin und Mitomycin), 18.4% platinhaltige Therapien ± andere; 12.0% andere ***12.7% Immuntherapie, 16.4% EGFR-TKI, 27.3% nicht-platinbasierte Chemotherapie, 5.5% VEGFi+Chemotherapie, 38.2% andere Werte in Klammern verstehen sich als 95% Konfidenzintervall							

In Erfüllung der Auflagen hat die ZulassungsinhaberIn mit Einreichung der Unterlagen für das Neuaufnahmegesuch nach Befristung unter anderem folgende Unterlagen eingereicht, auf die im Folgenden kurz eingegangen wird:

- RWE-Daten aus den USA vom Flatiron-Register.

RWE-Daten aus den USA vom Flatiron-Register, Ontada und COTA.

Behandlungsmuster von Patientinnen und Patienten die ab dem 21. Mai 2021 mit RYBREVANT oder ab dem 15. September 2021 mit Mobocertinib behandelt wurden. Im Folgenden wird nur auf die Patientinnen und Patienten unter RYBREVANT eingegangen. Daten zu PFS und OS wurden nicht erhoben.

Insgesamt wurden 44 Patienten mit RYBREVANT behandelt. Die mediane Zeit bis zur nächsten Behandlung (median TTNT) betrug 9.2 Monate, 43.2% erhielten eine Folgetherapie. 45.5% der Patientinnen und Patienten hatten einen Behandlungsabbruch, die mediane Zeit bis zum Behandlungsabbruch (TTD) betrug 8.6 Monate.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Bei den Exon20-ins EGFRm NSCLC Patienten handelt es sich um eine kleine Population, die bisher schlecht in Studien untersucht wurde. Mit Amivantamab steht der erste zielgerichtete Wirkstoff zur Verfügung. In der offenen, multizentrischen Phase-1 Single-Arm Studie CHRYSALIS konnte an 81 Patienten eine ORR von 40% gezeigt werden. Es liegen weiterhin keine regulären Phase-III-Studiendaten vor. Das BAG sieht mit den aktuell zur Verfügung stehenden Daten zur Wirksamkeit einen klinischen Nutzen für die beschriebene Patientenpopulation. Das Ausmass des Nutzens ist mit den bisher zur Verfügung stehenden Daten weiterhin schwierig zu beurteilen. Daher wird die Aufnahme auf weitere 3 Jahre befristet und an weitere Auflagen geknüpft.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

RYBREVANT steht in einer Durchstechfl. zu 350mg/7ml zur Verfügung.

Empfohlenen Dosis von RYBREVANT:

Körpergewicht des Patienten (zu Beginn der Behandlung*)	Empfohlene Dosis
<80 kg	1'050 mg
≥80 kg	1'400 mg

* Bei Veränderung des Körpergewichts nach Behandlungsbeginn sind keine Dosierungsanpassungen erforderlich

Dosierungsschema für RYBREVANT:

Woche	Schema
Woche 1-4 (Zyklus 1)	Wöchentlich (total 4 Dosen)
Ab Woche 5 (ab Zyklus 2)	Jede 2. Woche

Für die erste Behandlung in Zyklus 1 wird die Dosierung aufgeteilt, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (IRR) besser zu kontrollieren. Daher werden 350 mg an Tag 1 verabreicht, die restlichen 700 mg (bei einem Körpergewicht <80 kg) oder 1050 mg (bei einem Körpergewicht ≥80 kg) an Tag 2.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit RYBREVANT bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität fortzusetzen.

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

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic, Public Summary SwissPAR vom 25.05.2022

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Daten überwiegen die Vorteile von Rybrevant die Risiken. Das Arzneimittel Rybrevant mit dem Wirkstoff Amivantamab wurde in der Schweiz für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC und aktivierenden Insertionsmutationen im Exon 20 des EGFR-Gens befristet zugelassen (Art. 9a HMG), da zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht alle klinischen Studien abgeschlossen waren. Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgerechte Einreichung der von Swissmedic verlangten Daten gebunden.

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

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

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

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

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG Nutzenbewertung, letzte Aktualisierung 19. April 2022 mit G-BA Beschlussfassung vom 07. Juli 2022

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

c) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder Pemetrexed

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Exon-20-Insertionsmutationen nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Amivantamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

NICE Technology appraisal guidance Reference number: TA850 Published: 14 December 2022

1 Recommendations

1.1 Amivantamab is not recommended, within its marketing authorisation, for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) after platinum-based chemotherapy in adults whose tumours have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations.

1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with amivantamab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

Price

2.3 The list price for amivantamab is £1,079 per 50 mg vial (excluding VAT; BNF online, accessed October 2022).

2.4 The company has a commercial arrangement, which would have applied if the technology had been recommended.

Conclusion: Amivantamab is not recommended

3.22 The committee considered the uncertainty and the range in the cost-effectiveness estimates. It noted that the most plausible ICER was above the range considered to be a cost-effective use of NHS resources when the end of life modifier was applied. [...] Collecting more data would not resolve the uncertainties, so it is not recommended for use in the Cancer Drugs Fund.

NCPE. HTA ID: 22004, assessment completed 28 April 2023

For the treatment of adult patients with advanced NSCLC with activating EGFR Exon 20 insertion mutations, after failure of platinum-based therapy. [...]

The NCPE recommends that amivantamab **not be considered for reimbursement** unless cost-effectiveness can be improved relative to existing treatments.

HAS.DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 02 mai 2022

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 29 juillet 2022 ; Première évaluation. Avis défavorable

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 27 avril 2023 ; Réévaluation SMR et ASMR

RYBREVANT - cancer bronchique dans l'indication « En **monothérapie** dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine et en situation de dernier recours».

Synthèse de l'avis : Avis favorable au remboursement [...]

Le service médical rendu (SMR) par RYBREVANT (amivantamab) est faible dans l'indication de l'AMM.

- RYBREVANT (amivantamab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
- Compte tenu :
 - o de la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de RYBREVANT (amivantamab), fondée sur des données issues d'une étude de phase I/II non comparative ;
 - o de l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement, considérant l'absence de comparaison directe et la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste était possible ;
 - o du profil de tolérance, marqué par une incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 notée chez 41,8 % des patients ;
 - o du besoin médical mis en avant notamment par les experts ;
- la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, RYBREVANT (amivantamab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine

DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 30 août 2023 - Mis à jour le 30 août 2023
Autorisation d'accès précoce renouvelée

HAS. RYBREVANT (amivantamab) – cancer bronchique. DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 02 avril 2024

Autorisation d'accès précoce octroyée à la spécialité RYBREVANT dans l'indication « en association au carboplatine et au pemetrexed en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, pour les patients non opérables ».

TLV Gesundheitsökonomische Bewertung von Rybrevant zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs. Beschlussdatum 15. Februar 2024

- Die Monotherapie mit Rybrevant (Amivantamab) ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Insertionsmutationen im EGFR-Exon 20 bestimmt, nach Versagen einer platinhaltigen Chemotherapie.

Docetaxel, eine Chemotherapie auf Nicht-Platin-Basis, und die Immuntherapien Opdivo, Tecentriq und Keytruda werden derzeit in demselben Anwendungsgebiet eingesetzt, für das Rybrevant zugelassen ist. Das TLV kommt daher zu dem Schluss, dass diese Arzneimittel in der gesundheitsökonomischen Bewertung relevante Vergleichsalternativen zu Rybrevant darstellen.

Es gibt keine direkt vergleichenden Studien zwischen Rybrevant und den Vergleichsalternativen. Die Effektgröße ist schwierig zu bewerten und mit sehr hohen Unsicherheiten verbunden.

In den Szenarioanalysen von TLV betragen die Kosten pro gewonnenes qualitätsbereinigtes Lebensjahr etwa 1,2 bzw. 1,3 Millionen SEK im Vergleich zur Immuntherapie und 2 bzw. 2,5 Millionen SEK im Vergleich zu Docetaxel. Die Unsicherheit der Ergebnisse wird als sehr hoch eingeschätzt und liegt vor allem in der Schätzung der Wirkung im Vergleich zu den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten.

TGA AusPAR: Rybrevant, Date 30 August 2023, Published 4 September 2023

Based on a review of quality, safety, and efficacy, the TGA approved the registration of Rybrevant (amivantamab) 350 mg/7 mL, concentrated injection, vial, indicated for: Rybrevant has provisional approval for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that has an activating epidermal-growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutation, whose disease has progressed on or after platinum-based chemotherapy. The decision to approve this indication has been made on the basis of objective response rate and duration of response in a single arm study. Continued approval of this indication depends on verification and description of benefit in a confirmatory study.

Specific conditions of registration applying to these goods

- *Rybrevant (amivantamab) is to be included in the Black Triangle Scheme. The PI and CMI for Rybrevant must include the black triangle symbol and mandatory accompanying text for five years, or the product's entire period of provisional registration, whichever is longer.*
- *The Rybrevant EU-RMP (version 1.2, dated 9 December 2021, DLP 30 March 2021), with ASA (version 2.0, dated 28 September 2022), included with submission PM-2021-04814-1-4, and any subsequent revisions, as agreed with the TGA will be implemented in Australia. An obligatory component of risk management plans is routine pharmacovigilance. Routine pharmacovigilance includes the submission of periodic safety update reports (PSURs). [...]*

Confirmatory trial data (as identified in the sponsor's plan to submit comprehensive clinical data on the safety and efficacy of the medicine before the end of the 6 years that would start on the day that registration would commence) must be provided. Specifically the sponsor must conduct studies as described in the clinical study plan in version 2.0 (dated 28 September 2022) of the Australia specific annex. The following study reports should be submitted to TGA:

- *The final clinical study report for Study 61186372EDI1001 (CHRYSLIS trial), if it changes the data reflected in the TGA approved product information to a clinically relevant extent.*
- *The final clinical study report for Study 61186372NSC3001 (PAPILLON trial), anticipated to be available for submission in Q1 2024*

CADTH review report(s) posted May 10, 2023

Indication: For the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non–small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations whose disease has progressed on, or after platinum-based chemotherapy

Final recommendation: Reimburse with conditions

Reimbursement Conditions

- 1. Treatment with amivantamab should be reimbursed when initiated in adult patients with EGFR exon 20 insertion mutation–positive metastatic or unresectable NSCLC whose disease progressed on or after prior platinum-based chemotherapy for metastatic disease.*
- 2. Patient must have a good performance status (ECOG PS 0-1 were included in the CHRYSLIS trial.)*
- 3. Patients must not have any of the following:*
 - 3.1. untreated brain metastases*
 - 3.2. been previously treated with a TKI with known activity against exon 20 insertion disease.*
- 4. Amivantamab should be discontinued for patients who do not exhibit a response to treatment as per physician discretion or for whom treatment is intolerable*
- 5. Patients should be assessed for treatment response every 9 to 12 weeks.*
- 6. Amivantamab should be prescribed by clinicians with expertise in the management of NSCLC.*
- 7. Amivantamab should not be given or reimbursed in combination with other systemic anticancer drugs.*
- 8. A reduction in price. The cost-effectiveness of amivantamab is highly uncertain. CADTH undertook a price reduction analysis based on an exploratory analysis involving alternative OS extrapolations. This analysis indicated that a 77% reduction in price is required to achieve an ICER of \$50,000 per QALY gained. A greater price reduction may be required to address the substantial uncertainty in the comparative evidence.*
- 9. Access to EGFR exon 20 insertion mutation testing*

Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit Exon20-ins EGFRm NSCLC sind limitiert. Derzeitige, in der Schweiz zugelassene Therapieoptionen in der Erstlinientherapie sind nicht spezifisch auf Exon20ins Patientinnen und Patienten ausgelegt, sondern entsprechenden Behandlungsschemata der wildtyp EGFR Patienten mit IOs, Chemotherapie oder TKI's. Studien zeigen, dass Exon20ins Patientinnen und Patienten eine de-novo Resistenz gegenüber EGFR TKIs besitzen. Es besteht medizinischer Bedarf für eine zielgerichtete, wirksame Therapieoption.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken für die Therapie entsprechend Fachinformation sind vorhanden. Das BAG sieht den hohen medizinischen Bedarf einer zielgerichteten Therapie bei Exon20-ins EGFRm NSCLC. Die kleine Population hat mit den bestehenden Therapieoptionen eine schlechte Prognose. Direkte Vergleichsstudien resp. auch versus Placebo fehlen, womit der effektive Mehrnutzen gegenüber bisher zugelassenen und vergüteten weniger spezifischen Therapieoptionen nicht abschliessend beurteilt werden kann. Es liegen keine regulären Phase-III-Studiendaten vor. Daher wird die Aufnahme auf weitere 3 Jahre befristet und an weitere Auflagen geknüpft.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

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

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 350mg/7ml, Durchstechfl	Fr. 1'201.43	Fr. 1'323.05

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.12.2027

„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

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

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

Die Janssen-Cilag AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung RYBREVANT einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Indikationscode ist vom Leistungserbringer an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21390.01. „

- mit folgenden Auflagen:

- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von RYBREVANT ab dem 01. Januar 2028 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, folgende Datenanalysen einzureichen:
 - Finale Daten der PAPILLON Studie (Studienende wird auf 31. Januar 2026 geschätzt).

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2027.