RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rybrevant 350 mg solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg d'amivantamab.
Un flacon de 7 mL contient 350 mg d'amivantamab.

L'amivantamab est un anticorps bispécifique de type Immunoglobuline G1 (IgG1) entièrement humain dirigé contre les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGF) et du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (MET), produit par une lignée cellulaire de mammifère (Ovaires de Hamster Chinois [OHC]) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :
Un mL de solution contient 0,6 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

La solution est incolore à jaune pâle, avec un pH de 5,7 et une osmolalité d'environ 310 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rybrevant est indiqué :
- en association au lazertinib, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21.
- en association au carboplatine et au pémétrexed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR.
- en association au carboplatine et au pémétrexed, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20.
- en monothérapie dans le traitement 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Rybrevant doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Rybrevant doit être administré par un professionnel de santé disposant du matériel médical approprié pour la gestion des réactions liées à la perfusion (RLP) en cas de survenue.

Avant l'initiation d'un traitement par Rybrevant, la présence de mutation de l'EGFR doit être établie à partir d'échantillons tissulaires ou plasmatiques à l'aide d'une méthode de détection validée. Si aucune mutation n'est détectée à partir d'un échantillon plasmatique et en raison du risque de faux négatif du test plasmatique, une analyse tissulaire doit être effectuée si la quantité et la qualité de tissu tumoral disponible le permettent. L'analyse peut avoir été effectuée à tout moment entre le diagnostic initial et l'instauration du traitement ; dès lors que le statut mutationnel EGFR a été établi, il n'est pas nécessaire de répéter l'analyse (voir rubrique 5.1).

Posologie

Des prémédications doivent être administrées pour réduire le risque de RLP associé à Rybrevant (voir ci-dessous « Modifications de la dose » et « Médicaments concomitants recommandés »).

Toutes les 3 semaines

La posologie recommandée de Rybrevant, lorsqu'il est utilisé en association au carboplatine et au pémétrexed, est présentée dans le Tableau 1 (voir également ci-dessous le paragraphe "Débits de perfusion" et le Tableau 5).

Tableau 1: Posologie recommandée de Rybrevant toutes les 3 semaines

Poids du patient à l'initiation[a]	Dose de Rybrevant	Calendrier d'administration	Nombre de flacons
Moins de 80 kg	1 400 mg	Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total) • Semaine 1 – perfusion fractionnée sur le Jour 1 et le Jour 2 • Semaines 2 à 4 – perfusion au Jour 1	4
	1 750 mg	Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7	5
Supérieur ou égal à 80 kg	1 750 mg	Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total) • Semaine 1 – perfusion fractionnée sur le Jour 1 et le Jour 2 • Semaines 2 à 4 – perfusion au Jour 1	5
	2 100 mg	Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7	6

[a] Ajustements posologiques non requis pour les changements de poids ultérieurs

Lorsqu'il est utilisé en association au carboplatine et au pémétrexed, Rybrevant doit être administré après le carboplatine et le pémétrexed en respectant l'ordre suivant : pémétrexed, carboplatine et ensuite Rybrevant. Pour les instructions relatives à la posologie et au mode d'administration du carboplatine et du pémétrexed, veuillez-vous référer à la rubrique 5.1 ainsi qu'à l'information produit des médicaments concernés.

Toutes les 2 semaines

La posologie recommandée de Rybrevant en monothérapie ou en association au lazertinib est présentée dans le Tableau 2 (voir également ci-dessous le paragraphe « Débits de perfusion » et le Tableau 6).

Tableau 2: Posologie recommandée de Rybrevant toutes les 2 semaines

Poids du patient à l'initiation[a]	Dose de Rybrevant	Calendrier d'administration	Nombre de flacons de Rybrevant 350 mg/7 mL
Moins de 80 kg	1 050 mg	Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total) • Semaine 1 – perfusion fractionnée sur le Jour 1 et le Jour 2 • Semaines 2 à 4 – perfusion au Jour 1	3
		Toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5	
Supérieur ou égal à 80 kg	1 400 mg	Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total) • Semaine 1 – perfusion fractionnée sur le Jour 1 et le Jour 2 • Semaines 2 à 4 – perfusion au Jour 1	4
		Toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5	

[a] Ajustements posologiques non requis pour les changements de poids ultérieurs

Lorsqu'il est associé au lazertinib et que les deux médicaments sont pris le même jour, il est recommandé d'administrer Rybrevant à tout moment après le lazertinib. Pour les informations relatives à la posologie recommandée du lazertinib, veuillez-vous référer à la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit du lazertinib.

Durée du traitement
Il est recommandé de poursuivre le traitement par Rybrevant jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Oubli de dose
Si une dose prévue est omise, la dose doit être administrée dès que possible et le calendrier d'administration doit être ajusté en conséquence, en maintenant l'intervalle entre les doses.

Modifications de la dose
En cas d'effets indésirables de grade 3 ou 4, l'administration doit être interrompue jusqu'à retour de l'effet indésirable à un grade ≤ 1 ou retour à l'état initial. En cas d'interruption de 7 jours ou moins, reprendre à la dose en place avant interruption. En cas d'interruption de plus de 7 jours, il est recommandé de reprendre le traitement à une dose réduite, tel que présenté dans le Tableau 3. Se référer également au Tableau 3 ci-dessous pour les ajustements posologiques spécifiques en cas d'effets indésirables particuliers.

En cas d'utilisation en association au lazertinib, veuillez-vous référer à la rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit du lazertinib pour les informations concernant les modifications de dose.

Tableau 3 : Modifications de dose recommandées en cas d'effets indésirables

Dose à laquelle l'effet indésirable est survenu	Dose après la 1ère interruption en raison d'un effet indésirable	Dose après la 2ème interruption en raison d'un effet indésirable	Dose après la 3ème interruption en raison d'un effet indésirable
1 050 mg	700 mg	350 mg	Arrêter Rybrevant
1 400 mg	1 050 mg	700 mg	
1 750 mg	1 400 mg	1 050 mg	
2 100 mg	1 750 mg	1 400 mg	

Réactions liées à la perfusion
La perfusion doit être interrompue au premier signe de RLP. Des traitements de support supplémentaires (par exemple des glucocorticoïdes, des antihistaminiques, des antipyrétiques et des antiémétiques supplémentaires) doivent être administrés selon la situation clinique (voir rubrique 4.4).

- Grade 1 à 3 (léger à sévère) : Après résolution des symptômes, reprendre la perfusion à 50 % du débit précédent. En l'absence de nouveaux symptômes, le débit peut être augmenté selon le débit de perfusion recommandé (voir Tableaux 5 et 6). Des prémédications devront être administrées avant la dose suivante (incluant de la déxaméthasone à 20 mg ou équivalent) (voir Tableau 4).
- Grade 3 récurrent ou grade 4 (mise en jeu du pronostic vital) : Rybrevant doit être définitivement arrêté.

Événements thromboemboliques veineux (TEV) lors de l'utilisation en association au lazertinib
Afin de prévenir la survenue d'événements thromboemboliques veineux (TEV) chez les patients recevant Rybrevant en association au lazertinib, une prophylaxie par anticoagulants doit être administrée à l'initiation du traitement. Conformément aux recommandations cliniques, les patients doivent recevoir une prophylaxie par anticoagulant oral d'action directe (AOD) ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM). L'utilisation d'antivitamine K n'est pas recommandée.

Pour les TEV associées à une instabilité clinique (par exemple une insuffisance respiratoire ou une dysfonction cardiaque), les deux médicaments doivent être interrompus jusqu'à ce que le patient soit stable sur le plan clinique. Les deux médicaments peuvent ensuite être repris à la même dose. En cas de récidive malgré un traitement anticoagulant approprié, Rybrevant devra être arrêté. Le traitement par le lazertinib pourra être poursuivi à la même dose.

Réactions cutanées et unguéales
Un traitement prophylactique par antibiotiques topiques et oraux est recommandé pour réduire le risque et la sévérité des réactions cutanées et unguéales chez les patients recevant Rybrevant. Il est également recommandé d'utiliser une crème hydratante non comédogène (de préférence à base de céramide ou autres formulations assurant une hydratation durable de la peau et sans agents asséchants) pour le visage et l'ensemble du corps (sauf le cuir chevelu), et une solution de chlorhexidine pour le lavage des mains et des pieds. Les patients doivent être informés de la nécessité de limiter leur exposition au soleil pendant le traitement par Rybrevant et au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Pour plus d'information concernant la prophylaxie des réactions cutanées et unguéales, voir rubrique 4.4.

Si le patient développe une réaction cutanée ou unguéale de grade 1-2, des soins de support doivent être initiés selon la situation clinique ; en cas de réaction cutanée de grade 2 persistante, s'il n'y a aucune amélioration après 2 semaines, une diminution de la dose devra être envisagée (voir Tableau 3). Si le patient développe une réaction cutanée ou unguéale de grade 3, des soins de support doivent être initiés selon la situation clinique, et l'interruption de Rybrevant doit être envisagée jusqu'à l'amélioration de l'effet indésirable. Après retour de la réaction cutanée ou unguéale à un grade ≤ 2, Rybrevant doit être repris à une dose réduite. Si le patient développe une réaction cutanée de grade 4, Rybrevant doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse
Le traitement par Rybrevant doit être suspendu si une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou des effets indésirables de type PID (pneumopathie inflammatoire) sont suspectés. Si la PID ou les effets indésirables de type PID (par exemple : pneumopathie inflammatoire) sont confirmés, Rybrevant doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.4).

<u>Médicaments concomitants recommandés</u>
Deux jours avant la première perfusion :
Pendant les deux jours précédant la première perfusion de Rybrevant, les patients doivent recevoir 8 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour.

Le jour de la perfusion :

Le jour de la première perfusion (Semaine 1, Jour 1), en complément de la dexaméthasone par voie intraveineuse, les patients doivent recevoir 8 mg de dexaméthasone par voie orale une heure avant la perfusion, afin de réduire davantage le risque de RLP.

Afin de réduire le risque de RLP, des antihistaminiques, des antipyrétiques et des glucocorticoïdes doivent être administrés avant la perfusion (Semaine 1, Jours 1 et 2) (voir Tableau 4). Pour les doses suivantes, des antihistaminiques et des antipyrétiques doivent être administrés. Les glucocorticoïdes doivent également être réintroduits en cas d'interruption prolongée. Des antiémétiques doivent être administrés si nécessaire.

Tableau 4 : Schéma posologique des prémédications

Prémédication	**Dose**	**Voie d'administration**	**Fenêtre de prise recommandée avant l'administration de Rybrevant**
Antihistaminique[*]	Diphénhydramine (25 à 50 mg) ou équivalent	Intraveineuse	15 à 30 minutes
		Orale	30 à 60 minutes
Antipyrétique[*]	Paracétamol/Acétaminophène (650 à 1 000 mg)	Intraveineuse	15 à 30 minutes
		Orale	30 à 60 minutes
Glucocorticoïdes[‡]	Dexaméthasone (8 mg)	Orale	60 minutes
Glucocorticoïdes[‡]	Dexaméthasone (20 mg) ou équivalent	Intraveineuse	60 à 120 minutes
Glucocorticoïdes[+]	Dexaméthasone (10 mg) ou équivalent	Intraveineuse	45 à 60 minutes

[*] Requis avant chaque administration.

[‡] Requis avant la dose initiale (Semaine 1, Jour 1) ou avant la dose suivante en cas de RLP.

[+] Requis avant la 2nde dose (Semaine 1, Jour 2) ; facultatif pour les doses suivantes.

Populations particulières

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'amivantamab dans la population pédiatrique pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules.

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.8, rubrique 5.1 et rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune étude formelle n'a été conduite pour évaluer l'amivantamab chez les patients présentant une insuffisance rénale. Sur la base des analyses de pharmacocinétique (PK) de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère car l'amivantamab n'a pas été étudié dans cette population (voir rubrique 5.2). Si un traitement est initié, les patients doivent être surveillés et la posologie modifiée en cas d'effet indésirable selon les recommandations ci-dessus.

Insuffisance hépatique
Aucune étude formelle n'a été conduite pour évaluer l'amivantamab chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Sur la base des analyses PK de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère car l'amivantamab n'a pas été étudié dans cette population (voir rubrique 5.2). Si un traitement est initié, les patients doivent être surveillés et la posologie modifiée en cas d'effet indésirable selon les recommandations ci-dessus.

Mode d'administration
Rybrevant est destiné à l'administration par voie intraveineuse. Il est administré par perfusion intraveineuse après dilution dans une solution stérile de glucose à 5 % ou dans une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Rybrevant doit être administré à l'aide d'un filtre en ligne.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Débit de perfusion
Après dilution, la perfusion doit être administrée par voie intraveineuse aux débits de perfusion présentés dans le Tableau 5 ou 6 ci-dessous. En raison de la fréquence des RLP lors de la première dose, l'amivantamab doit être perfusé via une veine périphérique à la Semaine 1 et à la Semaine 2 ; la perfusion pourra être réalisée via une voie centrale les semaines suivantes lorsque le risque de RLP est plus faible (voir rubrique 6.6). Il est recommandé que la préparation de la première dose soit aussi rapprochée que possible de l'administration afin d'optimiser les chances de terminer la perfusion en cas de survenue de RLP.

Tableau 5 : Débits de perfusion pour l'administration de Rybrevant toutes les 3 semaines

Patient de poids inférieur à 80 kg			
Semaine	**Dose (par poche de 250 mL)**	**Débit de perfusion initial**	**Débit de perfusion ultérieur†**
Semaine 1 (perfusion en dose fractionnée)			
Semaine 1 *Jour 1*	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 *Jour 2*	1 050 mg	33 mL/h	50 mL/h
Semaine 2	1 400 mg	65 mL/h	
Semaine 3	1 400 mg	85 mL/h	
Semaine 4	1 400 mg	125 mL/h	
Semaines suivantes*	1 750 mg	125 mL/h	
Patient de poids supérieur ou égal à 80 kg			
Semaine	**Dose (par poche de 250 mL)**	**Débit de perfusion initial**	**Débit de perfusion ultérieur†**
Semaine 1 (perfusion en dose fractionnée)			
Semaine 1 *Jour 1*	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 *Jour 2*	1 400 mg	25 mL/h	50 mL/h
Semaine 2	1 750 mg	65 mL/h	
Semaine 3	1 750 mg	85 mL/h	
Semaine 4	1 750 mg	125 mL/h	
Semaines suivantes*	2 100 mg	125 mL/h	

* A compter de la Semaine 7, les patients reçoivent une dose toutes les 3 semaines.

† En l'absence de réaction liée à la perfusion après 2 heures de perfusion au débit initial, augmentation du débit au débit de perfusion ultérieur.

Tableau 6 : Débits de perfusion pour l'administration de Rybrevant toutes les 2 semaines

Patient de poids inférieur à 80 kg			
Semaine	**Dose (par poche de 250 mL)**	**Débit de perfusion initial**	**Débit de perfusion ultérieur‡**
Semaine 1 (perfusion en dose fractionnée)			
Semaine 1 *Jour 1*	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 *Jour 2*	700 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 2	1 050 mg	85 mL/h	

Semaines suivantes*	1 050 mg	125 mL/h	
Patient de poids supérieur ou égal à 80 kg			
Semaine	**Dose (par poche de 250 mL)**	**Débit de perfusion initial**	**Débit de perfusion ultérieur‡**
Semaine 1 (perfusion en dose fractionnée)			
Semaine 1 *Jour 1*	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 *Jour 2*	1 050 mg	35 mL/h	50 mL/h
Semaine 2	1 400 mg	65 mL/h	
Semaine 3	1 400 mg	85 mL/h	
Semaines suivantes*	1 400 mg	125 mL/h	

* Après la Semaine 5, les patients reçoivent une dose toutes les 2 semaines.

‡ En l'absence de RLP après 2 heures de perfusion au débit initial, augmentation du débit au débit de perfusion ultérieur.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion
Des réactions liées à la perfusion sont fréquemment survenues chez les patients traités par amivantamab (voir rubrique 4.8).

Avant la perfusion initiale (Semaine 1), des antihistaminiques, des antipyrétiques et des glucocorticoïdes doivent être administrés afin de réduire le risque de RLP. Pour les doses suivantes, des antihistaminiques et des antipyrétiques doivent être administrés. La dose initiale doit être administrée de façon fractionnée sous forme de deux perfusions aux Jours 1 et 2 de la Semaine 1.

Les patients doivent être pris en charge dans un cadre médical adapté à la prise en charge des RLP. Les perfusions doivent être interrompues au premier signe de RLP qu'elle qu'en soit la sévérité et un traitement post-perfusion doit être administré selon la situation clinique. Après résolution des symptômes, la perfusion doit être reprise à 50% du débit précédent. En cas de RLP de grade 3 récurrent ou de grade 4, Rybrevant doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie interstitielle diffuse
Une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou des effets indésirables de type PID (par exemple une pneumopathie inflammatoire), incluant des évènements d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'amivantamab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme évocateur d'une PID/pneumopathie inflammatoire (par exemple dyspnée, toux, fièvre). Si des symptômes apparaissent, le traitement par Rybrevant doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes. Toute suspicion de PID ou d'effets indésirables de type PID doit être évaluée et un traitement approprié doit être initié si nécessaire. Rybrevant devra être définitivement arrêté chez les patients pour lesquels la PID ou les effets indésirables de type PID sont confirmés (voir rubrique 4.2).

Événements thromboemboliques veineux (TEV) lors de l'utilisation en association au lazertinib
Chez les patients recevant Rybrevant en association au lazertinib, des évènements thromboemboliques veineux (TEV), notamment des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), dont des événements d'issue fatale, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Conformément aux recommandations cliniques, les patients doivent recevoir une prophylaxie par anticoagulant oral

d'action directe (AOD) ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM). L'utilisation d'antivitamine K n'est pas recommandée.

Les signes et symptômes de TEV doivent être surveillés. Les patients présentant des TEV doivent être traités par des agents anticoagulants adaptés à leur situation clinique. Pour les TEV associés à une instabilité clinique, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le patient soit stable sur le plan clinique. Les deux médicaments peuvent ensuite être repris à la même dose.
En cas de récidive malgré un traitement anticoagulant approprié, le traitement par Rybrevant doit être arrêté. Le traitement par le lazertinib peut être poursuivi à la même dose (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées et unguéales
Des rashs (incluant des dermatites acnéiformes), un prurit, une sécheresse cutanée et un ulcère cutané sont survenus chez des patients traités par amivantamab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de la nécessité de limiter leur exposition au soleil pendant le traitement par Rybrevant et au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Il est conseillé de porter des vêtements couvrants et d'utiliser une crème solaire anti-UVA/UVB à large spectre. Une approche prophylactique est recommandée pour prévenir l'apparition de rashs. Ceci inclut la mise en place, lors de l'instauration du traitement, d'un traitement prophylactique par un antibiotique oral (par exemple doxycycline ou minocycline, 100 mg deux fois par jour) dès le Jour 1 et pendant les 12 premières semaines de traitement, puis, après la fin de l'antibiothérapie orale, l'application d'une lotion antibiotique topique sur le cuir chevelu (par exemple clindamycine à 1 %) pour les 9 mois de traitement suivants. Dès le premier jour et pendant toute la durée du traitement, il est recommandé d'utiliser une crème hydratante non comédogène (de préférence à base de céramide ou autres formulations assurant une hydratation durable de la peau et sans agents asséchants) pour le visage et l'ensemble du corps (sauf le cuir chevelu), et une solution de chlorhexidine pour le lavage des mains et des pieds.

Dès le début du traitement, il est recommandé de prévoir des ordonnances pour des antibiotiques topiques et/ou oraux et des dermocorticoïdes afin d'éviter tout retard de prise en charge en cas d'apparition d'une éruption cutanée malgré le traitement prophylactique. Si des réactions cutanées apparaissent, des soins de support, des dermocorticoïdes et des antibiotiques topiques et/ou oraux doivent être administrés. Pour les évènements de grade 3 ou de grade 2 mal tolérés, des antibiotiques systémiques et des corticoïdes oraux doivent également être administrés. Les patients doivent être orientés rapidement vers un dermatologue en cas d'apparition d'un rash sévère, d'aspect ou de localisation atypique, ou en l'absence d'amélioration au cours des 2 semaines qui suivent cette apparition. En fonction de la sévérité, l'administration de Rybrevant devra être poursuivie à une dose réduite, interrompue, ou bien définitivement arrêtée (voir rubrique 4.2).

Un cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) a été rapporté. Le traitement par ce médicament doit être arrêté si une NET est confirmée.

Affections oculaires
Des affections oculaires, incluant des kératites, sont survenues chez des patients traités par l'amivantamab (voir rubrique 4.8). Les patients dont les symptômes oculaires s'aggravent doivent rapidement être orientés vers un ophtalmologiste et doivent cesser d'utiliser des lentilles de contact jusqu'à ce que les symptômes soient évalués. Pour les ajustements posologiques en cas d'affections oculaires de grade 3 ou 4, voir rubrique 4.2.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Ce médicament peut être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). Ceci est à prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium (voir rubrique 6.6).

Teneur en polysorbate
Ce médicament contient 0,6 mg de polysorbate 80 par mL, équivalent à 4,2 mg par flacon de 7 mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. S'agissant d'un anticorps monoclonal IgG1, il est peu probable que l'excrétion rénale et la métabolisation par les enzymes hépatiques constituent les voies d'élimination principales de l'amivantamab intact. Ainsi, on ne s'attend pas à ce que des variations des enzymes métabolisant les médicaments affectent l'élimination de l'amivantamab. En raison de la forte affinité pour un épitope unique sur l'EGFR et MET, on ne s'attend pas à une altération des enzymes métabolisant les médicaments par l'amivantamab.

Vaccins
Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'efficacité et la sécurité des vaccins chez les patients traités par amivantamab. L'utilisation de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués est à éviter chez les patients en cours de traitement par amivantamab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes susceptibles de procréer/Contraception
Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant 3 mois après l'arrêt du traitement par l'amivantamab.

Grossesse
Il n'existe pas de données chez l'homme pour évaluer le risque lié à l'utilisation de l'amivantamab au cours de la grossesse. Aucune étude de reproduction n'a été conduite chez l'animal pour évaluer le risque lié au médicament. L'administration de molécules inhibitrices de l'EGFR et de MET chez des animaux en gestation a entrainé une augmentation de l'incidence des troubles du développement embryofoetal, de la létalité embryonnaire et des avortements. Par conséquent, compte tenu de son mécanisme d'action et des résultats sur les modèles animaux, l'amivantamab pourrait nuire au fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. L'amivantamab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que le bénéfice du traitement pour la femme soit considéré comme supérieur au risque pour le fœtus. Si la patiente débute une grossesse alors qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 5.3).

Allaitement
On ne sait pas si l'amivantamab est excrété dans le lait maternel. Chez l'homme, on sait que les IgG sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours qui suivent la naissance, puis que leur taux diminue pour atteindre de faibles concentrations peu après. Bien que les IgG soient probablement dégradées dans le tractus gastro-intestinal de l'enfant allaité et ne soient pas absorbées, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu durant cette courte période juste après la naissance. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec amivantamab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'amivantamab sur la fertilité humaine. Dans les études chez l'animal, les effets sur la fertilité des mâles et des femelles n'ont pas été évalués.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rybrevant peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Veuillez consulter la rubrique 4.8 (par exemple : sensations vertigineuses, fatigue, troubles de la vision). Si les patients présentent des symptômes liés au traitement, notamment des effets indésirables impactant la vision ou affectant leur capacité de concentration et de réaction, il est recommandé de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à disparition des effets.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
D'après les données sur l'amivantamab en monothérapie (N = 380), les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient des rashs (76 %), des réactions liées à la perfusion (67 %), une toxicité pour les ongles (47 %), une hypoalbuminémie (31 %), des œdèmes (26 %), une fatigue (26 %), une stomatite (24 %), des nausées (23 %) et une constipation (23 %). Les effets indésirables graves incluaient des PID (1,3 %), des RLP (1,1 %) et des rashs (1,1 %). Trois pour cent des patients ont arrêté Rybrevant en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement étaient les RLP (1,1 %), les PID (0,5 %), et une toxicité pour les ongles (0,5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Le Tableau 7 résume les effets indésirables liés au médicament survenus chez les patients ayant reçu l'amivantamab en monothérapie.

Les données reflètent l'exposition à l'amivantamab de 380 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients avaient reçu l'amivantamab à la dose de 1 050 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 1 400 mg (pour les patients ≥ 80 kg). L'exposition médiane à l'amivantamab était de 4,1 mois (intervalle : 0,0 à 39,7 mois).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 7: Effets indésirables chez les patients ayant reçu l'amivantamab en monothérapie

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Catégorie de fréquence**	**Tous grade (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypoalbuminémie* (voir rubrique 5.1)	Très fréquent	31	2†
Appétit diminué		16	0,5†
Hypocalcémie		10	0,3†
Hypokaliémie	Fréquent	9	2
Hypomagnésémie		8	0
Affections du système nerveux			
Sensation vertigineuse*	Très fréquent	13	0,3†
Affections oculaires			
Défauts visuels*	Fréquent	3	0
Croissance des cils*		1	0
Autres troubles oculaires*		6	0
Kératite	Peu fréquent	0,5	0
Uvéite		0,3	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie interstitielle diffuse*	Fréquent	3	0,5†
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	11	2†
Stomatite*		24	0,5†
Nausées		23	0,5†
Constipation		23	0
Vomissements		12	0,5†

Douleur abdominale*	Fréquent	9	0,8†
Hémorroïdes		3,7	0
Affections hépatobiliaires			
Alanine aminotransférase augmentée	Très fréquent	15	2
Aspartate aminotransférase augmentée		13	1
Phosphatase alcaline sanguine augmentée		12	0,5†
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Rash*	Très fréquent	76	3†
Toxicité pour les ongles*		47	2†
Sècheresse cutanée*		19	0
Prurit		18	0
Ulcère cutané	Peu fréquent	0,8	0
Nécrolyse épidermique toxique		0,3	0,3†
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgie	Très fréquent	11	0,3†
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Oedème*	Très fréquent	26	0,8†
Fatigue*		26	0,8†
Fièvre		11	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions			
Réaction liée à la perfusion	Très fréquent	67	2

* Groupement de termes

† Evènements de grade 3 uniquement

Résumé du profil de sécurité

D'après les données sur l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétrexed (N = 301), les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient des rashs (83 %), des neutropénies (57 %), une toxicité pour les ongles (53 %), des réactions liées à la perfusion (51 %), une fatigue (43 %), une stomatite (39 %), des nausées (43 %), des thrombopénies (40 %), une constipation (40 %), des œdèmes (40 %), un appétit diminué (33 %), une hypoalbuminémie (32 %), une alanine aminotransférase augmentée (26 %), une aspartate aminotransférase augmentée (23 %), des vomissements (22 %) et une hypokaliémie (20 %). Les effets indésirables graves incluaient des rashs (2,7 %), des thromboembolies veineuses (2,3 %), des thrombopénies (2,3 %) et des PID (2,0 %). Huit pour cent des patients ont arrêté Rybrevant en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement étaient les RLP (2,7 %), les rashs (2,3 %), les PID (2,3 %) et la toxicité pour les ongles (1,0 %).

Le Tableau 8 résume les effets indésirables liés au médicament survenus chez les patients ayant reçu l'amivantamab en association à une chimiothérapie.

Les données reflètent l'exposition à l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétrexed chez 301 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique. Les patients avaient reçu l'amivantamab à la dose de 1 400 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 1 750 mg (pour les patients ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines. A compter de la semaine 7, les patients recevaient l'amivantamab à la dose de 1 750 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 2 100 mg (pour les patients ≥ 80 kg) toutes les 3 semaines. L'exposition médiane à l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétrexed était de 7,7 mois (intervalle : 0,0 à 28,1 mois).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 8: Effets indésirables chez les patients ayant reçu l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétrexed

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Catégorie de fréquence**	**Tous grade (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie	Très fréquent	57	39
Thrombopénie		40	12
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Appétit diminué	Très fréquent	33	1,3
Hypoalbuminémie*		32	3,7
Hypokaliémie		20	6,6
Hypomagnésémie		13	1,3
Hypocalcémie		12	1,0
Affections du système nerveux			
Sensation vertigineuse*	Fréquent	10	0,3
Affections vasculaires			
Thromboembolie veineuse*	Très fréquent	14	3,0
Affections oculaires			
Autres troubles oculaires*	Fréquent	7,3	0
Défauts visuels*		3,0	0
Croissance des cils	Peu fréquent	0,3	0
Kératite		0,3	0
Uvéite		0,3	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie interstitielle diffuse*	Fréquent	2,3	1,7
Affections gastro-intestinales			
Nausées	Très fréquent	43	1,0
Constipation		40	0,3
Stomatite*		39	3,0
Vomissements		22	2,0
Diarrhée		19	2,3
Douleur abdominale*	Fréquent	11	0,3
Hémorroïdes		9,3	0,7
Affections hépatobiliaires			
Alanine aminotransférase augmentée	Très fréquent	26	4,3
Aspartate aminotransférase augmentée		23	0,7
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Fréquent	10	0,3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Rash*	Très fréquent	83	14
Toxicité pour les ongles*		53	4,3
Sècheresse cutanée*		16	0
Prurit		10	0
Ulcère cutané	Fréquent	3,7	0,7
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgie	Fréquent	5,0	0,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue*	Très fréquent	43	4,7
Oedème*		40	1,3
Fièvre		14	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions			
Réaction liée à la perfusion	Très fréquent	51	3,0

* Groupement de termes

Résumé du profil de sécurité

D'après les données sur l'amivantamab en association au lazertinib (N=421), les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient des rashs (89 %), une toxicité pour les ongles (71 %), des réactions liées à la perfusion (63 %), une hypoalbuminémie (48 %), une hépatotoxicité (47 %), des œdèmes (47 %), des stomatites (43 %), des thromboembolies veineuses (37 %), des paresthésies (lazertinib) (34 %), une fatigue (32 %), des diarrhées (29 %), une constipation (29 %), une sècheresse cutanée (26 %), un prurit (24 %), une diminution de l'appétit (24 %), une hypocalcémie (21 %), des nausées (21 %) et d'autres troubles oculaires (21 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents incluaient des thromboembolies veineuses (11 %), une pneumonie (4,0 %), des rashs (3,1 %), des PID/pneumopathies inflammatoires (2,9 %), une hépatotoxicité (2,4 %), une COVID-19 (2,4 %), ainsi que des RLP et un épanchement pleural (2,1 %). Vingt-trois pour cent des patients ont arrêté Rybrevant en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt de Rybrevant étaient les rashs (5,5 %), les réactions liées à la perfusion (4,5 %), la toxicité pour les ongles (3,6 %), les PID (2,9 %) et les TEV (2,9 %).

Le Tableau 9 résume les effets indésirables liés au médicament survenus chez les patients ayant reçu l'amivantamab en association au lazertinib.

Les données reflètent l'exposition à l'amivantamab en association au lazertinib chez 421 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique. Les patients avaient reçu l'amivantamab à la dose de 1 050 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 1 400 mg (pour les patients≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines par la suite. La durée médiane d'exposition au traitement dans le groupe ayant reçu l'amivantamab en association au lazertinib était de 18,5 mois (intervalle : 0,2 à 31,4 mois).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 9 : Effets indésirables liés à l'amivantamab chez les patients ayant reçu l'amivantamab en association au lazertinib

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Catégorie de fréquence**	**Tous grade (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypoalbuminémie*	Très fréquent	48	5
Appétit diminué		24	1,0
Hypocalcémie		21	2,1
Hypokaliémie		14	3,1
Hypomagnésémie	Fréquent	5,0	0
Affections du système nerveux			
Paresthésie*‡	Très fréquent	34	1,7
Sensation vertigineuse*		13	0
Affections vasculaires			
Thromboembolie veineuse*	Très fréquent	37	11
Affections oculaires			
Autres troubles oculaires*	Très fréquent	21	0,5
Défauts visuels*	Fréquent	4,5	0
Kératite		2,6	0,5
Croissance des cils*		1,9	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire*	Fréquent	3,1	1,2

Affections gastro-intestinales			
Stomatite*	Très fréquent	43	2,4
Diarrhée		29	2,1
Constipation		29	0
Nausées		21	1,2
Vomissements		12	0,5
Douleur abdominale*		11	0
Hémorroïdes	Fréquent	10	0,2
Affections hépatobiliaires			
Hépatotoxicité‡	Très fréquent	47	9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Rash*	Très fréquent	89	27
Toxicité pour les ongles*		71	11
Sècheresse cutanée*		26	1,0
Prurit		24	0,5
Erythrodysesthésie palmo-plantaire	Fréquent	6	0,2
Ulcère cutané		5	0,7
Urticaire		1,2	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Spasme musculaire	Très fréquent	17	0,5
Myalgie		13	0,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Oedème*	Très fréquent	47	2,9
Fatigue*		32	3,8
Fièvre		12	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions			
Réaction liées à la perfusion	Très fréquent	63	6

* Groupement de termes

‡ Évalué comme effet indésirable pour le lazertinib uniquement.

† Les événements les plus fréquents comprenaient une alanine aminotransférase augmentée (36 %), une aspartate aminotransférase augmentée(29 %) et une phosphatase alcaline sanguine augmentée (12 %).

Description d'une sélection d'effets indésirables

Réactions liées à la perfusion-

Chez les patients traités par l'amivantamab en monothérapie, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 67 % des patients. Quatre-vingt-dix-huit pour cent des RLP étaient de grade 1-2. Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des RLP sont survenues lors de la première perfusion, avec un délai médian d'apparition de 60 minutes, et la majorité sont survenues dans les 2 heures après le début de la perfusion. Les signes et symptômes les plus fréquents incluent frissons, dyspnée, nausées, bouffées congestives, gêne thoracique et vomissements (voir rubrique 4.4).

Chez les patients traités par l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétrexed, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 50 % des patients. Plus de 94 % des RLP étaient de grade 1-2. La majorité des RLP sont survenues lors de la première perfusion, avec un délai médian d'apparition de 60 minutes (intervalle 0 à 7 heures), et la majorité sont survenues dans les 2 heures après le début de la perfusion.
Une RLP peut parfois survenir lors de la réintroduction de l'amivantamab après une interruption de traitement prolongée de plus de 6 semaines.

Chez les patients traités par l'amivantamab en association au lazertinib, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 63 % des patients. Quatre-vingt-quatorze pour cent des RLP étaient de grade 1-2. La majorité des RLP sont survenues lors de la première perfusion, avec un délai médian d'apparition d'1 heure, et la majorité sont survenues dans les 2 heures après le début de la perfusion. Les signes et symptômes les plus fréquents incluent frissons, dyspnée, nausées, bouffées congestives, gêne thoracique et vomissements(voir rubrique 4.4).

Une RLP peut parfois survenir lors de la réintroduction de l'amivantamab après une interruption de traitement prolongée de plus de 6 semaines.

Dans une étude de phase 2, multicentrique, en ouvert, chez des patients atteints de CBNPC, les patients ont reçu, en complément de la dexaméthasone par voie intraveineuse, 8 mg de dexaméthasone par voie orale, deux fois par jour chacun des deux jours précédant la première perfusion de Rybrevant, et 8 mg par voie orale, 60 minutes avant la perfusion le jour de la première perfusion (soit 5 doses au total). Avec l'ajout de la dexaméthasone par voie orale, un taux de RLP de 22,5% a été rapporté le jour de la première perfusion dont aucune RLP de grade ≥ 3 (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie interstitielle diffuse
Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ou d'effets indésirables de type PID ont été rapportés avec l'utilisation de l'amivantamab comme avec d'autres inhibiteurs de l'EGFR. Une pneumopathie interstitielle diffuse ou une pneumopathie inflammatoire a été rapportée chez 2,6 % des patients traités par l'amivantamab en monothérapie, chez 2,3 % des patients traités par l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétrexed et chez 3,1 % des patients traités par l'amivantamab en association au lazertinib, incluant 1 cas (0,2 %) d'issue fatale. Les patients ayant des antécédents médicaux de PID, de PID induite par un traitement, de pneumopathie radique ayant nécessité un traitement par corticoïde, ou présentant tout signe clinique de PID active ont été exclus de l'étude clinique (voir rubrique 4.4).

Evènements thromboemboliques veineux (TEV) lors de l'utilisation en association au lazertinib
Lorsque Rybrevant est utilisé en association au lazertinib : des événements thromboemboliques veineux (TEV), incluant des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) ont été rapportés chez 37 % des 421 patients traités par Rybrevant en association au lazertinib. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, avec des événements de grade 3-4 chez 11 % des patients traités par Rybrevant en association au lazertinib et une issue fatale chez 0,5 % des patients traités par Rybrevant en association au lazertinib. Se référer aux rubriques 4.2 et 4.4 pour les informations en lien avec la prophylaxie par anticoagulants et la prise en charge des événements thromboemboliques veineux.
Chez les patients ayant reçu Rybrevant en association au lazertinib, le délai médian d'apparition d'un premier événement thromboembolique veineux était de 84 jours. Des événements thromboemboliques veineux ont conduit à l'arrêt du traitement par Rybrevant chez 2,9 % des patients.

Réactions cutanées et unguéales
Des réactions de type rash (incluant des dermatites acnéiformes), un prurit et une sécheresse cutanée sont survenus chez 76 % des patients traités par l'amivantamab seul. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, des réactions de type rash de grade 3 étant survenues chez 3 % des patients. Des rashs ont conduit à l'arrêt de l'amivantamab chez 0,3 % des patients. Les rashs se sont généralement développés au cours des 4 premières semaines de traitement, avec un délai médian d'apparition de 14 jours. Une toxicité unguéale est survenue chez des patients traités par l'amivantamab. La plupart des évènements étaient de grade 1 ou 2, une toxicité unguéale de grade 3 étant survenue chez 1,8 % des patients.

Des réactions de type rash (incluant des dermatites acnéiformes) sont survenues chez 83 % des patients traités par l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétrexed. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, des réactions de type rash de grade 3 étant survenues chez 14 % des patients. Des rashs ont conduit à l'arrêt de l'amivantamab chez 2,3 % des patients. Les rashs se sont généralement développés au cours des 4 premières semaines de traitement, avec un délai médian d'apparition de 14 jours. Une toxicité unguéale est survenue chez des patients traités par l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétrexed. La plupart des évènements étaient de grade 1 ou 2, une toxicité unguéale de grade 3 étant survenue chez 4,3 % des patients (voir rubrique 4.4).

Des réactions de type rash (incluant des dermatites acnéiformes) sont survenues chez 89 % des patients traités par l'amivantamab en association au lazertinib. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, des réactions de type rash de grade 3 étant survenues chez 27 % des patients. Des rashs conduisant à

l'arrêt de l'amivantamab sont survenus chez 5,5 % des patients. Les rashs se sont généralement développés au cours des 4 premières semaines de traitement, avec un délai médian d'apparition de 14 jours. Une toxicité unguéale est survenue chez les patients traités par l'amivantamab en association au lazertinib. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2, une toxicité unguéale de grade 3 étant survenue chez 11 % des patients (voir rubrique 4.4).

Une étude de phase 2 a été conduite chez des patients traités par Rybrevant en association au lazertinib pour évaluer l'utilisation d'un traitement prophylactique par un antibiotique oral, un antibiotique topique sur le cuir chevelu, une crème hydratante sur le visage et l'ensemble du corps (sauf le cuir chevelu), et un antiseptique sur les mains et les pieds (voir rubriques 4.2 et 4.4). Une réduction de l'incidence des évènements indésirables dermatologiques de grade≥ 2 au cours des 12 premières semaines de traitement a été démontrée en comparaison à une prise en charge dermatologique standard mise en œuvre en pratique clinique (38,6 % *vs.* 76,5 % ; p < 0,0001). Par ailleurs, on a également observé une réduction des évènements indésirables affectant le cuir chevelu de grade≥ 2 au cours des 12 premières semaines de traitement (8,6 % *vs.* 29,4 %) ainsi qu'une incidence plus faible des réductions de doses (7,1 % *vs.* 19,1 %), des interruptions de traitement (15,7 % *vs.* 33,8 %) et des arrêts de traitement (1,4 % *vs.* 4,4 %) en raison d'évènements indésirables dermatologiques.

Affections oculaires
Des affections oculaires, incluant des kératites (0,5 %), sont survenues chez 9 % des patients traités par l'amivantamab seul. Les autres effets indésirables rapportés incluaient une croissance des cils, un défaut visuel, et d'autres troubles oculaires. Tous les événements étaient de grade 1-2.

Des affections oculaires, incluant des kératites (0,3%), sont survenues chez 11% des patients traités par l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétrexed. Les autres effets indésirables rapportés incluaient une croissance des cils, un défaut visuel, une uvéite et d'autres troubles oculaires. Tous les événements étaient de grade 1-2 (voir rubrique 4.4).

Des affections oculaires, incluant des kératites (2,6 %), sont survenues chez des patients traités par l'amivantamab en association au lazertinib. Les autres effets indésirables rapportés incluaient une croissance des cils, des troubles de la vision et d'autres troubles oculaires. La plupart des événements étaient de grade 1-2 (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées
Les données cliniques avec l'amivantamab chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées (voir rubrique 5.1). Dans l'ensemble, aucune différence en termes de sécurité n'a été observée entre les patients ≥ 65 ans et les patients < 65 ans.

Immunogénicité
Comme avec toute protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité. Dans les études cliniques chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique traités par l'amivantamab, 4 (0,2 %) des 1862 participants traités par Rybrevant et chez qui la présence d'anticorps antimédicaments (ADA) était évaluable, ont été testés positifs aux anticorps anti-amivantamab apparus en cours de traitement. Aucune altération de la pharmacocinétique, de l'efficacité, ou du profil de sécurité liée aux anticorps anti-amivantamab n'a été démontrée.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Dans une étude clinique au cours de laquelle les patients ont reçu jusqu'à 2 100 mg d'amivantamab administrés par voie intraveineuse, aucune dose maximale tolérée n'a été déterminée. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage en amivantamab. En cas de surdosage, le traitement par Rybrevant doit être arrêté, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme d'évènements indésirables, et des mesures générales de prise en charge appropriées doivent immédiatement être instaurées jusqu'à régression ou disparition de la toxicité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, Code ATC : L01FX18.

Mécanisme d'action
L'amivantamab est un anticorps bispécifique anti EGFR-MET de type IgG1, entièrement humain, à faible teneur en fucose, présentant une activité immunitaire à médiation cellulaire, ciblant les tumeurs présentant des mutations activatrices de l'EGFR telles que des mutations par délétion dans l'exon 19, par substitution L858R dans l'exon 21 ou par insertion dans l'exon 20. L'amivantamab se lie aux domaines extracellulaires de l'EGFR et de MET.

L'amivantamab perturbe les fonctions de signalisation de l'EGFR et de MET en bloquant la liaison du ligand et en accroissant la dégradation de l'EGFR et de MET, empêchant ainsi la croissance et la progression de la tumeur. La présence de l'EGFR et de MET à la surface des cellules tumorales permet également de cibler ces cellules pour une destruction par les cellules effectrices immunitaires telles que les cellules Natural Killer et les macrophages, via une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et des mécanismes de trogocytose, respectivement.

Effets pharmacodynamiques

Albumine
L'amivantamab a diminué les concentrations sériques d'albumine, un effet pharmacodynamique lié à l'inhibition de MET, généralement durant les 8 premières semaines (voir rubrique 4.8) ; par la suite, les concentrations en albumine se sont stabilisées pour le reste du traitement par l'amivantamab.

Efficacité et sécurité cliniques

CBNPC avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 non précédemment traité (MARIPOSA)
L'étude NSC3003 (MARIPOSA) est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, évaluant l'efficacité et la sécurité de Rybrevant en association au lazertinib comparé à l'osimertinib en monothérapie en première ligne de traitement des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ne pouvant faire l'objet d'un traitement curatif et présentant des mutations de l'EGFR. Les patients devaient présenter l'une des deux mutations communes de l'EGFR (mutation par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21), identifiée par des analyses locales. Pour tous les patients, des échantillons de tissu tumoral (94 %) et/ou plasmatiques (6 %) ont été analysés localement pour déterminer la présence de mutation par délétion dans l'exon 19 et/ou substitution L858R dans l'exon 21 de l'EGFR. Les analyses ont été effectuées par réaction de

polymérisation en chaîne (PCR) chez 65 % des patients et par séquençage de nouvelle génération (NGS) chez 35 % des patients.

Au total, 1 074 patients ont été randomisés (2:2:1) pour recevoir Rybrevant en association au lazertinib, l'osimertinib en monothérapie ou le lazertinib en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Rybrevant était administré par voie intraveineuse à la dose de 1 050 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 1 400 mg (pour les patients ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à partir de la semaine 5. Le lazertinib était administré par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour. L'osimertinib était administré par voie orale à la dose de 80 mg une fois par jour. La randomisation était stratifiée selon le type de mutation de l'EGFR (mutation par délétion dans l'exon 19 ou par substitution L858R dans l'exon 21), l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique) et les antécédents de métastases cérébrales (oui ou non).

Les caractéristiques démographiques et de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 63 ans (intervalle : 25 à 88 ans) avec 45 % des patients ≥ 65 ans ; 62 % étaient des femmes ; 59 % étaient asiatiques, et 38 % étaient d'origine caucasienne. L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'inclusion était de 0 (34 %) ou 1 (66 %), 69 % des patients n'avaient jamais fumé ; 41 % avaient des antécédents de métastases cérébrales et 90 % présentaient un cancer au stade IV lors du diagnostic initial. En ce qui concerne le statut mutationnel de l'EGFR, 60 % des patients présentaient des délétions dans l'exon 19 et 40 % des substitutions L858R dans l'exon 21.

Rybrevant en association au lazertinib a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (PFS) évaluée par BICR.

L'analyse finale de l'OS a démontré une amélioration statistiquement significative de l'OS en faveur de Rybrevant en association au lazertinib comparé à l'osimertinib (voir Tableau 10 et Figure 2).

Tableau 10 : Résultats d'efficacité de l'étude MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=429)	**Osimertinib (N=429)**
Survie sans progression (PFS)[a]		
Nombre d'évènements	192 (45 %)	252 (59 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	23,7 (19,1 ; 27,7)	16,6 (14,8 ; 18,5)
Hazard Ratio (IC à 95 %) ; valeur de p	0,70 (0,58 ; 0,85) ; p = 0,0002	
Survie globale (OS)		
Nombre d'évènements	173 (40 %)	217 (51 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NE (42,9 ; NE)	36,7 (33,4 ; 41,0)
Hazard Ratio (IC à 95 %) ; valeur de p	0,75 (0,61 ; 0,92) ; p=0,0048	
Taux de réponse objective (ORR)[a,b]		
ORR % (IC à 95 %)	80 % (76 % ; 84 %)	77 % (72 % ; 81 %)
Durée de réponse (DOR)[a,b]		
Médiane (IC à 95 %), mois	25,8 (20,3 ; 33,9)	18,1 (14,8 ; 20,1)

BICR = revue centralisée indépendante en aveugle ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.
Les résultats de PFS proviennent des données recueillies jusqu'au 11 août 2023, correspondant à un suivi médian de 22,0 mois. Les résultats d'ORR et de DOR proviennent des données recueillies jusqu'au 13 mai 2024, correspondant à un suivi médian de 31,3 mois. Les résultats d'OS proviennent des données recueillies jusqu'au 4 décembre 2024, correspondant à un suivi médian de 37,8 mois.

[a] BICR selon les critères RECIST v1.1.

[b] Sur la base des répondeurs confirmés.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS chez les patients atteints d'un CBNPC non précédemment traité (évaluation par BICR)

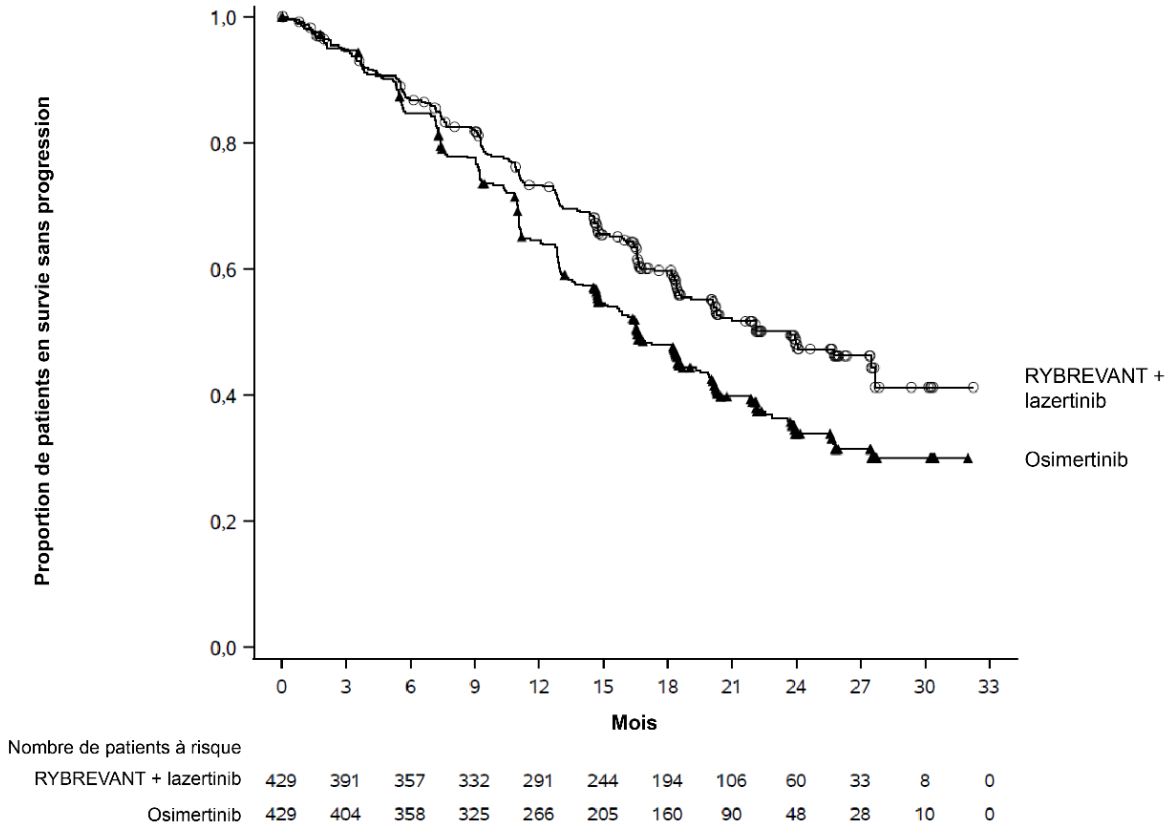
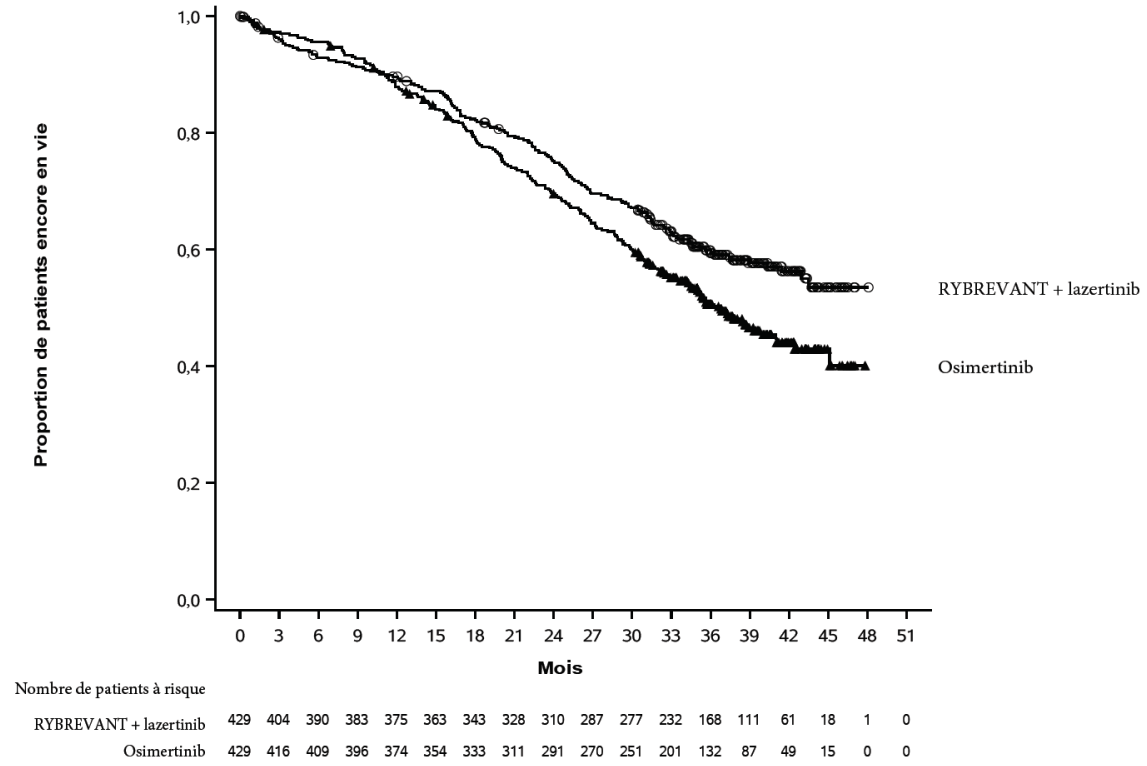


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de l'OS chez les patients atteints d'un CBNPC non précédemment traité



L'ORR et la DOR intracrâniennes évalués par BICR étaient des critères d'évaluation prédéfinis dans l'étude MARIPOSA. Dans le sous-groupe de patients présentant des lésions intracrâniennes à l'inclusion dans l'étude, un ORR intracrânien similaire à celui du groupe contrôle a été observé avec l'association Rybrevant - lazertinib. Conformément au protocole, afin d'évaluer la réponse intracrânienne et sa durée, une série d'IRM cérébrales était réalisée chez tous les patients inclus dans l'étude MARIPOSA. Les résultats sont résumés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : ORR et DOR intracrâniennes évalués par BICR chez les patients présentant des lésions intracrâniennes à l'inclusion - MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=180)	**Osimertinib (N=186)**
Évaluation de la réponse tumorale intracrânienne		
ORR intracrânienne (RC+RP), % (IC à 95 %)	78 % (71 % ; 84 %)	77 % (71 % ; 83 %)
Réponse complète	64 %	59 %
DOR intracrânienne		
Nombre de patients répondeurs	140	144
Médiane, mois (IC à 95 %)	35,0 (20,4 ; NE)	25,1 (22,1 ; 31,2)

IC = intervalle de confiance
NE = non évaluable
Les résultats d'ORR et de DOR intracrâniennes proviennent des données recueillies jusqu'au 4 décembre 2024 correspondant à un suivi médian de 37,8 mois.

CBNPC avec mutations de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 précédemment traité (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 est une étude de phase 3 multicentrique, randomisée (2 :2 :1), en ouvert, chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de troisième génération (la recherche de mutation pouvait avoir été effectuée lors du diagnostic de la maladie localement avancée ou métastatique ou ultérieurement. Dès lors que le statut mutationnel EGFR avait été précédemment établi, une nouvelle analyse n'était pas nécessaire à l'inclusion dans l'étude). Un total de 657 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 263 ont reçu carboplatine et pémétrexed (CP) et 131 ont reçu Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed (Rybrevant – CP). 263 patients supplémentaires ont été randomisés pour recevoir Rybrevant en association au lazertinib, au carboplatine et au pémétrexed dans un autre bras de l'étude. Rybrevant était administré par voie intraveineuse à la dose de 1 400 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 1 750 mg (pour les patients ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 3 semaines à la dose de 1 750 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 2 100 mg (pour les patients ≥ 80 kg) à compter de la Semaine 7 jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le carboplatine était administré par voie intraveineuse à une aire sous la courbe concentration-temps de 5 mg/mL par minute (ASC 5) une fois toutes les 3 semaines, jusqu'à 12 semaines. Le pémétrexed était administré par voie intraveineuse à la dose de 500 mg/m^2 toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Les patients étaient stratifiés selon la ligne à laquelle ils avaient reçu un traitement par osimertinib (1ère ou 2ème ligne), les antécédents de métastases cérébrales (oui ou non) et l'origine asiatique (oui ou non).

Sur les 394 patients randomisés dans le bras Rybrevant-CP ou dans le bras CP, l'âge médian était de 62 ans (intervalle : 31 à 85 ans), avec 38% de patients ≥ 65 ans ; 60 % étaient des femmes ; 48 % étaient asiatiques et 46 % caucasiens. L'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'inclusion était de 0 (40 %) ou de 1 (60 %) ; 66 % des patients n'avaient jamais fumé ; 45 % avaient des antécédents de métastases cérébrales et 92 % avaient un cancer au stade IV lors du diagnostic initial.

Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (PFS) comparé à carboplatine et pémétrexed, avec un HR de 0,48 (IC à 95% : 0,36 ; 0,64 ; p<0,0001). Lors de la seconde analyse intermédiaire de l'OS, avec un suivi médian de 18,6 mois environ dans le bras Rybrevant-CP et de 17,8 mois environ dans le bras CP, le HR de l'OS était de 0,73 (IC à 95 % :0,54 ; 0,99 ; p=0,0386). Ce résultat n'était pas statistiquement significatif (seuil de significativité prédéfini pour ce test : 0,0142).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité de l'étude MARIPOSA-2

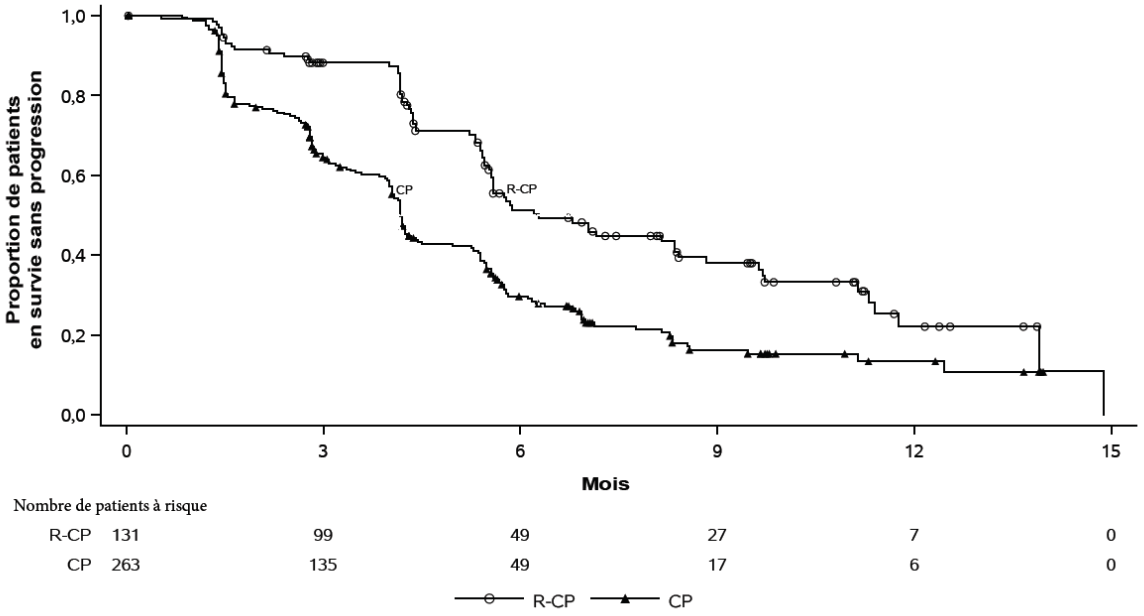
	Rybrevant + carboplatine + pémétrexed (N=131)	**carboplatine + pémétrexed (N=263)**
Survie sans progression (PFS)[a]		
Nombre d'évènements (%)	74 (57)	171 (65)
Médiane, mois (IC à 95 %)	6,3 (5,6 ; 8,4)	4,2 (4,0 ; 4,4)
HR (IC à 95 %) ; valeur de p	0,48 (0,36 ; 0,64) ; p<0,0001	
Survie globale (OS)		
Nombre d'évènements (%)	65 (50)	143 (54)
Médiane, mois (IC à 95 %)	17,7 (16,0 ; 22,4)	15,3 (13,7 ;16,8)
HR (IC à 95 %) ; valeur de p[b]	0,73 (0,54 ; 0,99) ; p=0,0386	
Taux de réponse objective[a]		
ORR, % (IC à 95 %)	64 % (55 % ; 72 %)	36 % (30 % ; 42 %)
Odds Ratio (IC à 95 %) ; valeur de p	3,10 (2,0 ; 4,80) ; p<0,0001	
Durée de réponse (DOR)[a]		
Médiane, mois (IC à 95 %)	6,90 (5,52 ; NE)	5,55 (4,17 ; 9,56)
Patients avec une DOR ≥ 6 mois	31,9 %	20,0 %

IC = Intervalle de Confiance
NE=non évaluable
Les résultats de PFS, DOR et ORR sont issus des données disponibles au cut-off du 10 juillet 2023 supportant le test des hypothèses et l'analyse finale pour ces critères. Les résultats d'OS sont issus des données disponibles au cut-off du 26 avril 2024 qui supportent la 2nde analyse intermédiaire de l'OS.

[a] Evaluée par BICR

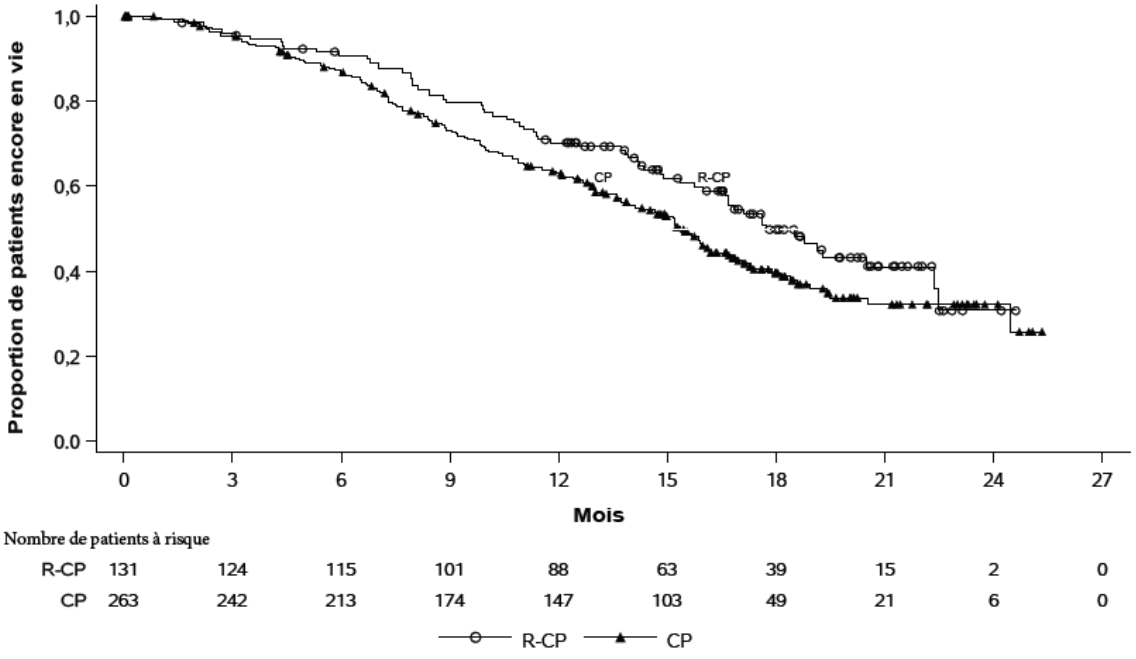
[b] La valeur de p est comparée à un seuil de significativité bilatéral de 0,0142. Ainsi, lors de la 2nde analyse intermédiaire, les résultats d'OS ne sont pas significatifs.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS chez les patients atteints de CBNPC précédemment traités (évaluation par BICR)



Le bénéfice de Rybrevant-CP comparé à CP en termes de PFS était cohérent entre tous les sous-groupes prédéfinis analysés notamment : origine ethnique, âge, sexe, antécédents tabagiques et métastases cérébrales à l'inclusion dans l'étude.

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de l'OS chez les patients atteints de CBNPC précédemment traités



Données d'efficacité sur les métastases cérébrales
Les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques ou précédemment traitées et stables étaient éligibles à l'étude MARIPOSA-2.

Le traitement par Rybrevant-CP était associé à une augmentation numérique de l'ORR intracrânienne (23,3 % pour Rybrevant-CP versus 16,7 % pour CP, avec un odds ratio de 1,52 ; IC à 95 % (0,51 ; 4,50)), et de la DOR intracrânienne (13,3 mois ; IC à 95 % (1,4 ; NE) dans le bras Rybrevant – CP comparé à 2,2 mois ; IC à 95 % (1,4 ; NE) dans le bras CP). Le suivi médian dans le bras Rybrevant-CP était de 18,6 mois environ.

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avec mutations d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR non précédemment traité (PAPILLON)

PAPILLON est une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant un traitement par Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed à une chimiothérapie seule (carboplatine et pémétrexed) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique associé à des mutations activatrices d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, naïfs de traitement. Chez les 308 patients, les échantillons de tissu (92,2 %) et/ou de plasma (7,8 %) ont été testés localement pour déterminer le statut mutationnel d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR au moyen d'un séquençage de nouvelle génération (NGS) chez 55,5 % des patients et/ou par réaction de polymérisation en chaine (PCR) chez 44,5 % des patients. Des analyses centralisées étaient également réalisées à l'aide du test tissulaire AmoyDx® LC10, du test Thermo Fisher Oncomine Dx Target et du test plasmatique Guardant 360® CDx.

Les patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion étaient éligibles à l'essai si celles-ci étaient définitivement traitées, stables sur le plan clinique, asymptomatiques, et que tout traitement par corticoïdes était terminé depuis au moins 2 semaines avant la randomisation.

Rybrevant était administré par voie intraveineuse à la dose de 1 400 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 1 750 mg (pour les patients ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 3 semaines à la dose de 1 750 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 2 100 mg (pour les patients ≥ 80 kg) à compter de la Semaine 7 jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le carboplatine était administré par voie intraveineuse à une aire sous la courbe concentration-temps de 5 mg/mL par minute (ASC 5) une fois toutes les 3 semaines, jusqu'à 12 semaines. Le pémétrexed était administré par voie intraveineuse à la dose de 500 mg/m^2 toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. La randomisation était stratifiée par indice de performance ECOG (0 ou 1) et antécédents de métastases cérébrales (oui ou non). En cas de progression confirmée de leur maladie, les patients randomisés dans le bras carboplatine et pémétrexed avaient la possibilité de recevoir ensuite Rybrevant en monothérapie dans le cadre d'un cross-over.

Un total de 308 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed (N = 153) ou carboplatine et pémétrexed (N = 155). L'âge médian était de 62 ans (intervalle : 27 à 92), avec 39 % de patients d'âge ≥ 65 ans ; 58 % étaient des femmes ; 61 % étaient asiatiques et 36 % caucasiens. L'indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à l'inclusion était de 0 (35 %) ou de 1 (64 %) ; 58 % n'avaient jamais fumé ; 23 % avaient des antécédents de métastases cérébrales et 84 % avaient un cancer de stade IV lors du diagnostic initial.

Le critère principal de l'étude PAPILLON était la PFS évaluée par BICR. Le suivi médian était de 14,9 mois (intervalle : 0,3 à 27,0).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Résultats d'efficacité de l'étude PAPILLON

	Rybrevant + carboplatine + pémétrexed (N = 153)	**carboplatine + pémétrexed (N = 155)**
Survie sans progression (PFS) [a]		
Nombre d'évènements (%)	84 (55 %)	132 (85 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	11,4 (9,8 ; 13,7)	6,7 (5,6 ; 7,3)
HR (IC à 95%); valeur de p	0,395 (0,29 ; 0,52); p < 0,0001	

Taux de réponse objective[a, b]		
ORR, % (IC à 95 %)	73 % (65% ; 80 %)	47 % (39 % ; 56 %)
Odds ratio (IC à 95 %); valeur de p	3,0 (1,8 ; 4,8); p < 0,0001	
Réponse complète	3,9 %	0,7 %
Réponse partielle	69 %	47 %
Survie globale (OS)[c]		
Nombre d'évènements	40	52
Médiane d'OS, mois (IC à 95 %)	NE (28,3 ; NE)	28,6 (24,4 ; NE)
HR (IC à 95 %); valeur de p	0,756 (0,50 ; 1,14); p = 0,1825	

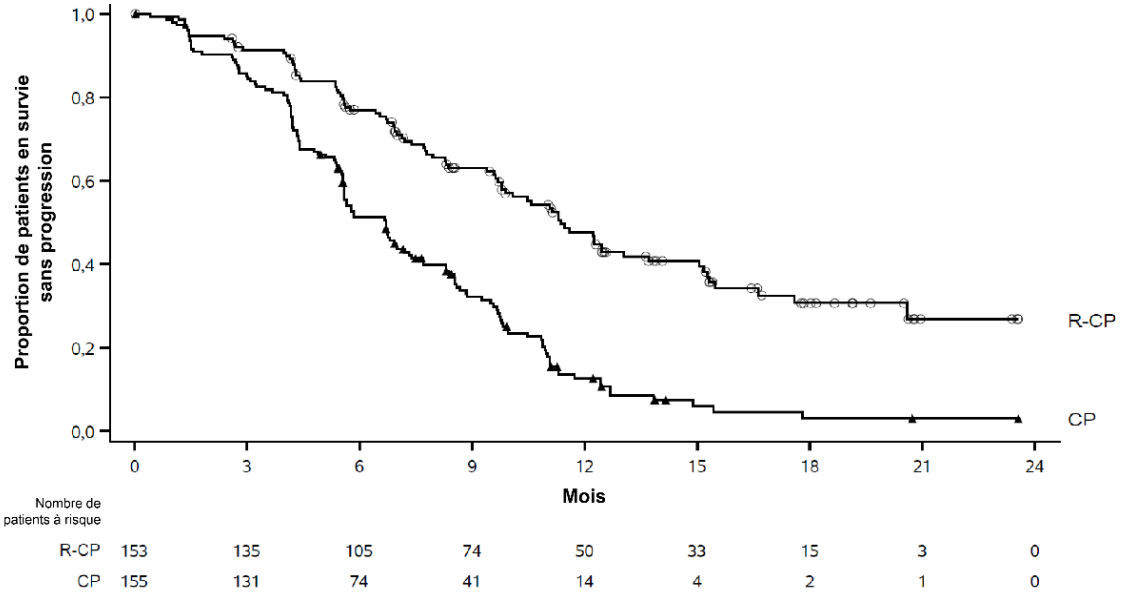
IC = intervalle de confiance
NE = non évaluable

[a] Revue Centralisée Indépendante en Aveugle selon RECIST v1.1

[b] Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier.

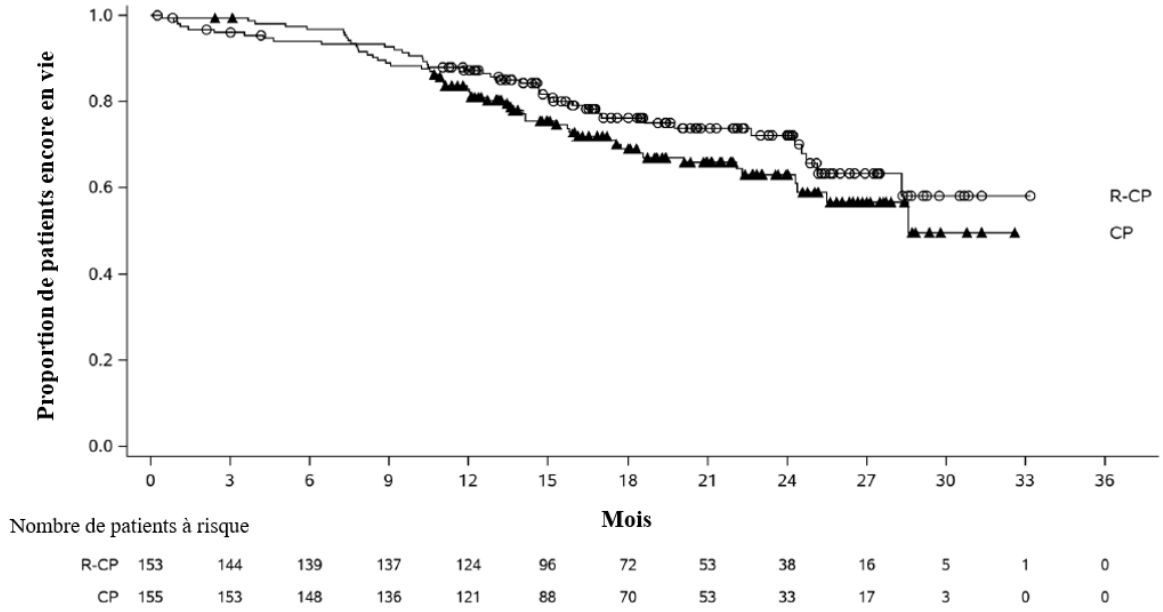
[c] Sur la base des résultats d'une analyse actualisée de l'OS avec un suivi médian de 20,9 mois. L'analyse de l'OS n'était pas ajustée aux effets potentiellement confondants du crossover (78 [50,3 %] des patients du bras carboplatine + pémétrexed ayant reçu un traitement ultérieur par Rybrevant en monothérapie).

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS chez les patients atteints de CBNPC non précédemment traités (évaluation par BICR)



Le bénéfice de Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed comparé au carboplatine - pémétrexed en termes de PFS était cohérent dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis : métastases cérébrales à l'inclusion dans l'étude (oui ou non), âge (< 65 ou ≥ 65 ans), sexe (homme ou femme), origine ethnique (asiatique ou non asiatique), poids (< 80 kg ou ≥ 80 kg), indice de performance ECOG (0 ou 1), et antécédents tabagiques (oui ou non).

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de l'OS chez les patients atteints de CBNPC non précédemment traités



Nombre de patients à risque

R-CP	153	144	139	137	124	96	72	53	38	16	5	1	0
CP	155	153	148	136	121	88	70	53	33	17	3	0	0

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avec mutations d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR précédemment traité (CHRYSALIS)

CHRYSALIS est une étude multicentrique, multi-cohorte, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité de Rybrevant chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique. L'efficacité a été évaluée chez 114 patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique présentant des mutations par insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, et ayant bénéficié d'un suivi médian de 12,5 mois. Les échantillons de tissu tumoral (93 %) et/ou de plasma (10 %) de tous les patients étaient analysés localement pour déterminer le statut mutationnel d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, au moyen d'un séquençage de nouvelle génération (NGS) chez 46 % des patients et/ou par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) chez 41 % des patients. Pour 4 % des patients la méthode d'analyse n'était pas spécifiée. Les patients présentant des métastases cérébrales non traitées, ou des antécédants de PID ayant nécessité un traitement prolongé par corticoïdes ou par d'autres agents immunosuppresseurs au cours des 2 dernières années, n'étaient pas éligibles à l'étude. Rybrevant était administré par voie intraveineuse à la dose de 1 050 mg pour les patients < 80 kg, ou de 1 400 mg pour les patients ≥ 80 kg, une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à partir de la Semaine 5 jusqu'à perte du bénéfice clinique ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse globale (ORR) évalué par l'investigateur, défini comme une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR) confirmée, selon les critères RECIST v1.1. Par ailleurs, le critère d'évaluation principal était également évalué à l'aveugle par un comité de revue centralisée indépendant (BICR). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité incluaient la durée de réponse (DOR).

Les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude étaient : âge médian de 62 ans (intervalle : 36-84 ans ; avec 41 % de patients ≥ 65 ans) ; 61 % de femmes ; 52 % d'asiatiques et 37 % de caucasiens. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle : 1 à 7 traitements antérieurs). A l'inclusion, 29 % des patients présentaient un indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 et 70 % un indice de performance ECOG de 1 ; 57 % n'avaient jamais fumé ; 100 % présentaient un cancer de stade IV ; et 25 % avaient reçu préalablement un traitement pour des métastases cérébrales. Des insertions dans l'exon 20 ont été observées sur 8 résidus différents, les résidus les plus fréquents étant A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %), et N771 (11 %).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 14.

Tableau 14: Résultats d'efficacité de l'étude CHRYSALIS

	Evaluation selon l'investigateur (N = 114)
Taux de réponse globale[a, b] (IC à 95 %)	37 % (28 % ; 46 %)
Réponse complète	0 %
Réponse partielle	37 %
Durée de réponse	
Médiane[c] (IC à 95 %), en mois	12,5 (6,5 ; 16,1)
Patients avec une DOR ≥ 6 mois	64 %

IC = Intervalle de confiance

[a] Réponse confirmée

[b] Les résultats d'ORR et la DOR issus de l'évaluation selon l'investigateur étaient en ligne avec ceux issus de l'évaluation selon BICR. L'ORR issu de l'évaluation selon BICR était de 43 % (34 % ; 53 %), avec un taux de Réponse Complète (CR) de 3 % et un taux de Réponse Partielle (PR) de 40 %, la durée médiane de réponse (DOR) issue de l'évaluation selon BICR était de 10,8 mois (IC à 95 % : 6,9 ; 15,0), et 55 % des patients ont présenté une DOR ≥ 6 mois d'après l'évaluation selon BICR

[c] Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier.

Une activité antitumorale a été observée sur l'ensemble des sous-type de mutations étudiés.

Personnes âgées

Dans l'ensemble, aucune différence en termes d'efficacité n'a été observée entre les patients ≥ 65 ans et les patients < 65 ans

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rybrevant dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le cancer bronchique non à petites cellules (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

D'après les données de Rybrevant en monothérapie, l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ($ASC_{1\ semaine}$) de l'amivantamab augmente de façon proportionnelle à la dose sur l'intervalle 350 – 1 750 mg.

D'après des simulations à partir du modèle de pharmacocinétique de population, l'$ASC_{1\ semaine}$ était approximativement 2,8 fois supérieure après la cinquième dose pour le schéma d'administration toutes les 2 semaines et 2,6 fois supérieure après la quatrième dose pour le schéma d'administration toutes les 3 semaines. Les concentrations en amivantamab à l'état d'équilibre étaient atteintes à la semaine 13 pour les 2 schémas d'administration (toutes les 3 semaines et toutes les 2 semaines) et le facteur d'accumulation systémique était de 1,9.

Distribution

D'après les estimations des paramètres de pharmacocinétique individuels de l'amivantamab dans les analyses de pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique du volume total de distribution de l'amivantamab (% CV) est de 5,12 L (27,8 %) après administration de la dose recommandée de Rybrevant.

Élimination

D'après les estimations des paramètres de pharmacocinétique individuels de l'amivantamab dans les analyses de pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique (% CV) de la clairance linéaire (CL) et de la demi-vie terminale associée à la clairance linéaire sont de 0,266 L/jour (30,4 %) et de 13,7 jours (31,9 %), respectivement.

Populations particulières

Sujets âgés
Aucune difference cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée selon l'âge (21-88 ans).

Insuffisance rénale
Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (60 ≤ clairance de la créatinine [ClCr] < 90 mL/min), modérée (29 ≤ ClCr < 60 mL/min) ou sévère (15 ≤ ClCr < 29 mL/min). Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées (n = 1), mais rien ne suggère qu'un ajustement de la dose soit nécessaire chez ces patients. L'effet d'une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) sur la pharmacocinétique de l'amivantamab n'est pas connu.

Insuffisance hépatique
Il est peu probable que les modifications au niveau de la fonction hépatique aient un effet sur l'élimination de l'amivantamab car les molécules de type IgG1 telles que l'amivantamab ne sont pas métabolisées par voie hépatique.

En cas d'insuffisance hépatique légère [(bilirubine totale ≤ LSN et ASAT > LSN) ou (LSN < bilirubine totale ≤ 1,5 x LSN)] ou modérée (1,5 × LSN < bilirubine totale ≤ 3 × LSN et quel que soit le taux des ASAT), aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique de l'amivantamab. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée sont limitées (n = 1), mais rien ne suggère qu'un ajustement de la dose soit nécessaire chez ces patients. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 fois la LSN) sur la pharmacocinétique de l'amivantamab n'est pas connu.

Population pédiatrique
La pharmacocinétique de Rybrevant dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Cancérogénicité et mutagénicité
Aucune étude n'a été conduite chez l'animal pour établir le potentiel cancérogène de l'amivantamab. Les études de génotoxicité et de cancérogénicité de routine ne sont généralement pas applicables aux médicaments biologiques car les protéines de grande taille ne peuvent pas diffuser dans les cellules et ne peuvent pas interagir avec l'ADN ni avec le matériel chromosomique.

Toxicité sur la reproduction
Aucune étude n'a été conduite chez l'animal pour évaluer les effets sur la reproduction et le développement fœtal ; cependant, compte-tenu de son mécanisme d'action, l'amivantamab peut nuire au fœtus ou entrainer des troubles du développement. D'après les données de la littérature, la réduction, l'interruption ou la perturbation de la voie de signalisation de l'EGFR chez la mère, l'embryon ou le fœtus, peut empêcher la nidation, provoquer des pertes de l'embryon ou du fœtus à différents stades de la gestation (au travers d'effets sur le développement placentaire), provoquer des anomalies dans le développement de multiples organes ou une mort prématurée chez les fœtus ayant survécu. De même, l'inhibition de MET ou de son ligand, le facteur de croissance des hépatocytes (HGF), a eu des effets létaux pour l'embryon en raison de perturbations importantes du développement placentaire, et a entrainé des troubles du développement musculaire au niveau de

multiples organes chez le fœtus. Les IgG1 humaines sont connues pour traverser le placenta. En conséquence, la transmission de l'amivantamab de la mère au fœtus est possible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sel disodique dihydraté d'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA)
L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
L-Méthionine
Polysorbate 80 (E433)
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
3 ans

Après dilution
La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 10 heures entre 15 °C et 25 °C sous lumière ambiante. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution n'exclue tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

7 mL de solution à diluer dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'un opercule en aluminium avec capsule amovible contenant 350 mg d'amivantamab. Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparer la solution pour perfusion intraveineuse en utilisant une technique aseptique comme décrit ci-dessous :

Préparation
- Déterminer la dose requise et le nombre de flacons de Rybrevant nécessaires en fonction du poids du patient à l'initiation du traitement (voir rubrique 4.2). Chaque flacon contient 350 mg d'amivantamab.

- Pour le schéma d'administration toutes les 2 semaines, la dose est de 1 050 mg pour les patients < 80 kg et 1 400 mg pour les patients ≥ 80 kg, une fois par semaine jusqu'à un total de 4 doses, puis toutes les 2 semaines à compter de la semaine 5.
- Pour le schéma d'administration toutes les 3 semaines, les patients < 80 kg reçoivent 1 400 mg une fois par semaine jusqu'à un total de 4 doses, puis 1 750 mg toutes les 3 semaines à compter de la semaine 7, et les patients ≥ 80 kg reçoivent 1 750 mg une fois par semaine jusqu'à un total de 4 doses, puis 2 100 mg toutes les 3 semaines à compter de la semaine 7.
- Vérifier que la solution de Rybrevant est incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser en cas de changement de coloration ou si des particules étrangères sont observées.
- Prélever puis jeter un volume de solution de glucose à 5 % ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) de la poche pour perfusion de 250 mL, égal au volume requis de solution de Rybrevant à ajouter (jeter 7 mL de diluant de la poche pour perfusion pour chaque flacon). Les poches pour perfusion doivent être constituées de polychlorure de vinyle (PVC), de polypropylène (PP), de polyéthylène (PE), ou de polyoléfine mixte (PP+PE).
- Prélever 7 mL de Rybrevant de chaque flacon nécessaire, puis les ajouter dans la poche pour perfusion. Chaque flacon contient un surplus de 0,5 mL afin de garantir un volume extractible suffisant. Le volume final dans la poche pour perfusion doit être de 250 mL. Jeter toute fraction inutilisée restant dans le flacon.
- Retourner doucement la poche pour mélanger la solution. Ne pas agiter.
- Avant administration, inspecter visuellement afin de vérifier l'absence de particules étrangères et de changement de coloration. Ne pas utiliser si un changement de coloration ou des particules étrangères sont observées.

Administration
- Administrer la solution diluée par perfusion intraveineuse en utilisant un ensemble de perfusion équipé d'un régulateur de débit et d'un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES), stérile, apyrogène, à faible fixation protéique (taille de pore : 0,22 ou 0,2 micromètre). Les kits d'administration doivent être en polyuréthane (PU), polybutadiène (PBD), PVC, PP, ou PE.
- L'ensemble de perfusion avec le filtre doit être amorcé avec une solution de glucose à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % avant le démarrage de chaque perfusion de Rybrevant.
- Ne pas perfuser Rybrevant simultanément dans la même ligne de perfusion intraveineuse que d'autres agents.
- Les solutions diluées doivent être administrées dans les 10 heures (incluant la durée de la perfusion) à température ambiante (15°C à 25°C) et sous lumière ambiante.
- En raison de la fréquence des RLP lors de la première dose, l'amivantamab doit être perfusé via une veine périphérique à la Semaine 1 et à la Semaine 2 ; la perfusion pourra être réalisée via une voie centrale les semaines suivantes lorsque le risque de RLP est plus faible. Se référer à la rubrique 4.2 pour les débits de perfusion.

Élimination
Ce médicament est à usage unique et tout produit inutilisé et qui n'est pas administré dans les 10 heures doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1594/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9 décembre 2021
Date du dernier renouvellement : 11 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

20/02/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.