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 1 600 mg solution injectable
Rybrevant 2 240 mg solution injectable
Rybrevant 2 400 mg solution injectable
Rybrevant 3 520 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rybrevant 1 600 mg solution injectable
Un mL de solution injectable contient 160 mg d'amivantamab.
Un flacon de 10 mL de solution injectable contient 1 600 mg d'amivantamab.

Rybrevant 2 240 mg solution injectable
Un mL de solution injectable contient 160 mg d'amivantamab.
Un flacon de 14 mL de solution injectable contient 2 240 mg d'amivantamab.

Rybrevant 2 400 mg solution injectable
Un mL de solution injectable contient 160 mg d'amivantamab.
Un flacon de 15 mL de solution injectable contient 2 400 mg d'amivantamab.

Rybrevant 3 520 mg solution injectable
Un mL de solution injectable contient 160 mg d'amivantamab.
Un flacon de 22 mL de solution injectable contient 3 520 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 injectable.
La solution est incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La formulation sous-cutanée de Rybrevant est indiquée :

- 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 délétions 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 la formulation sous-cutanée de Rybrevant doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Avant l'initiation d'un traitement par la formulation sous-cutanée de 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. Dès lors que le statut mutationnel EGFR a été établi, il n'est pas nécessaire de répéter l'analyse (voir rubrique 5.1).

La formulation sous-cutanée de Rybrevant doit être administrée par un professionnel de santé disposant du matériel médical approprié pour la gestion des réactions liées à l'administration en cas de survenue.

Chez les patients recevant actuellement la formulation intraveineuse de l'amivantamab, la formulation sous-cutanée de Rybrevant peut être utilisée en alternative à la formulation intraveineuse d'amivantamab à partir de la prochaine dose prévue.

Chez les patients recevant actuellement la formulation sous-cutanée de Rybrevant selon un schéma d'administration toutes les 2 semaines, le passage à un schéma d'administration toutes les 4 semaines est une alternative à partir de la prochaine dose prévue.

Posologie

Des prémédications doivent être administrées pour réduire le risque de réactions liées à l'administration associé à la formulation sous-cutanée de Rybrevant (voir ci-dessous « Modifications de la dose » et « Médicaments concomitants recommandés »).

Formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib ou en monothérapie
Les posologies recommandées de la formulation sous-cutanée de Rybrevant, en association au lazertinib ou en monothérapie, en fonction du poids du patient à l'initiation du traitement, sont présentées dans le Tableau 1 (administration toutes les 4 semaines) et dans le Tableau 2 (administration toutes les 2 semaines).

Tableau 1: Posologie recommandée de la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib ou en monothérapie (administration toutes les 4 semaines)

Poids du patient à l'initiation*	Dose recommandée	Calendrier d'administration
Moins de 80 kg	1 600 mg	• Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total)

	3 520 mg	• Toutes les 4 semaines à compter de la Semaine 5
Supérieur ou égal à 80 kg	2 240 mg	• Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total)
	4 640 mg	• Toutes les 4 semaines à compter de la Semaine 5

* Ajustements posologiques non requis pour les changements de poids ultérieurs.

Tableau 2 : Posologie recommandée de la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib ou en monothérapie (administration toutes les 2 semaines)

Poids du patient à l'initiation*	**Dose recommandée**	**Calendrier d'administration**
Moins de 80 kg	1 600 mg	• Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total) • Toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5
Supérieur ou égal à 80 kg	2 240 mg	• Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total) • Toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5

* Ajustements posologiques non requis pour les changements de poids ultérieurs.

Lorsqu'elle est associée au lazertinib et que les deux médicaments sont pris le même jour, il est recommandé d'administrer la formulation sous-cutanée de 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.

Formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed
Les posologies recommandées de la formulation sous-cutanée de Rybrevant lorsqu'elle est utilisée en association au carboplatine et au pémétrexed sont présentées dans le Tableau 3, en fonction du poids du patient à l'initiation du traitement.

Tableau 3: Posologie recommandée de la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed (administration toutes les 3 semaines)

Poids du patient à l'initiation*	**Dose recommandée**	**Calendrier d'administration**
Moins de 80 kg	1 600 mg	Première dose au Jour 1 de la Semaine 1
	2 400 mg	• Hebdomadaire de la Semaine 2 à la Semaine 4 (3 doses au total) • Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7
Supérieur ou égal à 80 kg	2 240 mg	Première dose au Jour 1 de la Semaine 1
	3 360 mg	• Hebdomadaire de la Semaine 2 à la Semaine 4 (3 doses au total) • Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7

* Ajustements posologiques non requis pour les changements de poids ultérieurs.

Lorsqu'elle est utilisée en association au carboplatine et au pémétrexed, la formulation sous-cutanée de Rybrevant doit être administrée 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.

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

Oubli de dose
Administration toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines : Si une dose de la formulation sous-cutanée de Rybrevant est oubliée entre les Semaines 1 et 4, elle devra être administrée dans les 24 heures. A partir de la Semaine 5, si une dose de la formulation sous-cutanée de Rybrevant est oubliée, elle devra être administrée dans les 7 jours.

Administration toutes les 3 semaines : Si une dose de la formulation sous-cutanée de Rybrevant est oubliée entre les Semaines 1 et 3, elle devra être administrée dans les 24 heures. A partir de la Semaine 4, si une dose de la formulation sous-cutanée de Rybrevant est oubliée, elle devra être administrée dans les 7 jours.

Si la dose oubliée n'est pas administrée conformément à ces recommandations, la dose oubliée ne devra pas être administrée et la dose suivante devra être administrée selon le calendrier d'administration habituel.

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 4. Se référer également au Tableau 4 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 4 : Modifications de dose recommandées en cas d'effets indésirables

Dose*	**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**
1 600 mg	1 050 mg	700 mg	Arrêter la formulation sous-cutanée de Rybrevant
2 240 mg	1 600 mg	1 050 mg	
2 400 mg	1 600 mg	1 050 mg	
3 360 mg	2 240 mg	1 600 mg	
3 520 mg	2 400 mg	1 600 mg	
4 640 mg	3 360 mg	2 240 mg	

* Dose à laquelle l'effet indésirable est survenu

Réactions liées à l'administration
Des prémédications doivent être administrées pour réduire le risque de réactions liées à l'administration de la formulation sous-cutanée de Rybrevant (voir « Médicaments concomitants recommandés »). Au premier signe de réaction liée à l'administration, les injections doivent être interrompues. 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 les injections sous-cutanées de Rybrevant. Des prémédications devront être administrées avant la dose suivante, incluant de la dexaméthasone (20 mg) ou équivalent (voir Tableau 5).
- 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 la formulation sous-cutanée de 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 (voir rubrique 4.4).

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 4). 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 la formulation sous-cutanée 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, la formulation sous-cutanée de Rybrevant doit être reprise 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 la formulation sous-cutanée de 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).

Médicaments concomitants recommandés

Afin de réduire le risque de réactions liées à l'administration, des antihistaminiques, des antipyrétiques et des glucocorticoïdes doivent être administrés avant la dose initiale (Semaine 1, Jour 1) (voir Tableau 5). 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 5 : Schéma posologique des prémédications

Prémédication	**Dose**	**Voie d'administration**	**Fenêtre de prise recommandée avant l'administration de la formulation sous-cutanée 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) ou équivalent	Intraveineuse	15 à 30 minutes
		Orale	30 à 60 minutes
Glucocorticoïde†	Dexaméthasone (20 mg) ou équivalent	Intraveineuse	45 à 60 minutes
		Orale	Au moins 60 minutes
Glucocorticoïde‡	Dexaméthasone (10 mg) ou équivalent	Intraveineuse	45 à 60 minutes
		Orale	60 à 90 minutes

* Requis avant chaque dose.
† Requis avant la dose initiale (Semaine 1, Jour 1) ou avant la dose suivante en cas de réaction liée à l'administration.
‡ 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 CBNPC.

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 solution injectable est destiné uniquement à l'administration par voie sous-cutanée.

La formulation sous-cutanée de Rybrevant n'est pas destinée à l'administration par voie intraveineuse et doit être administrée par injection sous-cutanée uniquement, en respectant les doses recommandées. Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Injecter le volume nécessaire de la formulation sous-cutanée de Rybrevant dans le tissu sous-cutané de l'abdomen, pendant 5 minutes environ. Ne pas administrer sur d'autres zones du corps, car aucune donnée n'est disponible.

Interrompre ou ralentir l'injection si le patient ressent une douleur. Si la douleur n'est pas soulagée par l'interruption de l'injection ou la diminution de la vitesse d'administration, un second site d'injection peut être choisi du côté opposé de l'abdomen pour administrer le reste de la dose.

En cas d'administration avec un set de perfusion sous-cutanée, s'assurer que la dose complète est administrée via le set de perfusion. Une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) peut être utilisée pour rincer le médicament restant dans la ligne.

Ne pas injecter sur des tatouages ou des cicatrices, ni dans des zones où la peau est rouge, contusionnée, sensible, indurée ou non intacte, ni dans un rayon de 5 cm autour du nombril.

Les sites d'injection doivent être alternés au cours des injections successives.

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 l'administration
Des réactions liées à l'administration sont survenues chez des patients traités par la formulation sous-cutanée de Rybrevant (voir rubrique 4.8).

Avant l'injection initiale (Semaine 1, Jour 1), des antihistaminiques, des antipyrétiques et des glucocorticoïdes doivent être administrés afin de réduire le risque de réactions liées à l'administration. Pour les doses suivantes, des antihistaminiques et des antipyrétiques doivent être administrés.

Les patients doivent être pris en charge dans un cadre médical adapté à la prise en charge des réactions liées à l'administration. Au premier signe de réaction liée à l'administration, quelle qu'en soit la sévérité, les injections doivent être interrompues, si elles sont en cours, et un traitement post-injection doit être administré selon la situation clinique. Après résolution des symptômes, l'injection doit être reprise. En cas de réactions liées à l'administration de grade 3 récurrentes 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 l'amivantamab en association au lazertinib, des évènements thromboemboliques veineux (TEV), notamment des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Des événements d'issue fatale ont été observés avec la formulation intraveineuse de Rybrevant.

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 l'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 » (voir rubrique 6.6).

Teneur en polysorbate
Ce médicament contient 0,6 mg de polysorbate 80 par mL, équivalent à 6 mg par flacon de 10 mL, 8,4 mg par flacon de 14 mL, 9 mg par flacon de 15 mL ou 13,2 mg par flacon de 22 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

Rybrevant en monothérapie
D'après les données sur la formulation intraveineuse de Rybrevant 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 6 résume les effets indésirables liés au médicament survenus chez les patients ayant reçu Rybrevant en monothérapie.

Les données reflètent l'exposition à la formulation intraveineuse de Rybrevant 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 6: Effets indésirables chez les patients ayant reçu Rybrevant en monothérapie (N=380)

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

Rybrevant en association au lazertinib

Dans l'ensemble, le profil de sécurité de la formulation sous-cutanée de Rybrevant était similaire au profil de sécurité établi de la formulation intraveineuse de Rybrevant, avec une incidence plus faible de réactions liées à l'administration et de TEV observées avec la formulation sous-cutanée comparé à la formulation intraveineuse.

D'après les données sur Rybrevant (formulations intraveineuse et sous-cutanée) en association au lazertinib (N = 829), les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (≥ 20 % des patients) étaient des rashs (87 %), une toxicité pour les ongles (68 %), une hypoalbuminémie (49 %), une hépatotoxicité (43 %), des stomatites (43 %), des œdèmes (42 %), une fatigue (34 %), des paresthésies (29 %), une diarrhée (26 %), une constipation (25 %), une sécheresse cutanée (25 %), des nausées (24 %), un prurit (24 %) et une diminution de l'appétit (23 %).

Lors de l'administration en association au lazertinib, des différences cliniquement pertinentes ont été observées entre les formulations intraveineuse et sous-cutanée pour les réactions liées à l'administration (63 % avec la formulation intraveineuse *vs* 14 % avec la sous-cutanée) et les TEV (37 % avec la formulation intraveineuse *vs* 11 % avec la sous-cutanée).

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 14 % des patients ayant reçu la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib, incluant des PID (4,2 %), des TEV (2,2 %), une hépatotoxicité (2,2 %) et une fatigue (1,5 %). Sept pour cent des patients ont arrêté la formulation sous-cutanée de Rybrevant en raison d'effets indésirables. Chez les patients traités par la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (≥ 1 % des patients), ayant entraîné l'arrêt de la formulation sous-cutanée de Rybrevant, étaient les PID (3,7 %), les rashs (1,2 %) et une toxicité pour les ongles (1,0 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables de Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) lorsqu'il était administré en association au lazertinib sont résumés dans le Tableau 7.

Les données de sécurité ci-dessous reflètent l'exposition à Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) en association au lazertinib chez 829 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, dont 421 patients dans le cadre de l'étude MARIPOSA, 202 patients dans les cohortes 1, 5 et 6 de l'étude PALOMA-2 et 206 patients dans le bras formulation sous-cutanée de l'étude PALOMA-3. Les patients ont reçu Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. La durée médiane de traitement par l'amivantamab dans l'ensemble avec les formulations intraveineuse et sous-cutanée

était de 9,1 mois (intervalle : 0,1 à 31,4 mois). La durée médiane sous traitement avec la formulation sous-cutanée était de 6,1 mois (intervalle : 0,1 à 13,2 mois), tandis que la durée médiane sous traitement avec la formulation intraveineuse 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).

Tableau 7 : Effets indésirables liés à Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) lors de l'administration en association au lazertinib (N = 829)

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	49	4,6
Appétit diminué		23	0,7
Hypocalcémie		18	1,1
Hypokaliémie		12	2,7
Hypomagnésémie	Fréquent	6	0
Affections du système nerveux			
Paresthésie[*, a]	Très fréquent	29	1,2
Sensation vertigineuse[*]		12	0
Affections oculaires			
Autres affections oculaires[*]	Très fréquent	19	0,5
Défaut visuel[*]	Fréquent	3,6	0
Kératite		1,9	0,2
Croissance des cils[*]		1,8	0
Affections vasculaires			
Thromboembolie veineuse			
Amivantamab par voie intraveineuse[*, b]	Très fréquent	37	11
Amivantamab par voie sous-cutanée[*, c]	Très fréquent	11	0,7
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie interstitielle diffuse[*]	Fréquent	3.6	1.7
Affections gastro-intestinales			
Stomatite[*]	Très fréquent	43	2,2
Diarrhée		26	1,8
Constipation		25	0
Nausées		24	0,7
Vomissements		15	0,5
Douleur abdominale[*]	Fréquent	9	0,1
Hémorroïdes		8	0,1
Affections hépatobiliaires			
Hépatotoxicité[*]	Très fréquent	43	7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Rash[*]	Très fréquent	87	22
Toxicité pour les ongles[*]		68	8
Sécheresse cutanée[*]		25	0,7
Prurit		24	0,4
Ulcère cutané	Fréquent	3,7	0,5
Erythrodysesthésie palmo-plantaire		3,5	0,1
Urticaire		1,6	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgie	Très fréquent	15	0,5
Spasmes musculaires		13	0,4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			

Œdème[*]	Très fréquent	42	2,4
Fatigue[*]		34	3,4
Fièvre		11	0
Réactions au site d'injection[*, c, d]	Fréquent	6	0
Lésions, intoxications et complications d'intervention			
Réactions liées à la perfusion/à l'administration			
Amivantamab par voie intraveineuse[b, e]	Très fréquent	63	6
Amivantamab par voie sous-cutanée[c, f]	Très fréquent	14	0,5

[*] Groupement de termes.
[a] Applicable uniquement avec le lazertinib.
[b] Fréquence basée uniquement sur l'étude avec la formulation intraveineuse de l'amivantamab (MARIPOSA [N = 421]).
[c] Fréquence basée uniquement sur les études avec la formulation sous-cutanée de l'amivantamab (cohortes 1 et 6 [N = 125] et cohorte 5 [N=77] de l'étude PALOMA-2, et bras administration sous-cutanée de l'étude PALOMA-3 [N = 206]).
[d] Les réactions au site d'injection sont des signes et symptômes locaux associés au mode d'administration sous-cutanée.
[e] Les réactions liées à la perfusion sont des signes et symptômes systémiques associés à la perfusion intraveineuse de l'amivantamab.
[f] Les réactions liées à l'administration sont des signes et symptômes systémiques associés à l'administration de l'amivantamab par voie sous-cutanée.

Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed
D'après les données sur Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) en association au carboplatine et au pémétrexed (N = 444), les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (≥ 20 % des patients) étaient des rashs (83 %), une toxicité pour les ongles (57 %), des neutropénies (56 %), une fatigue (46 %), des nausées (44 %), une stomatite (42 %), des œdèmes (41 %), des thrombopénies (40 %), une constipation (39 %), une hypoalbuminémie (36 %), une diminution de l'appétit (32 %), une alanine aminotransférase augmentée (28 %), une aspartate aminotransférase augmentée (24 %) et des vomissements (23 %).

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 19 % des patients ayant reçu la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed, incluant des vomissements (2,8 %), des PID (2,8 %), des nausées (2,1 %), une fatigue (2,1 %), des TEV (2,1 %), des neutropénies (2,1 %), des diarrhées (1,4 %) et une hypocalcémie (1,4 %). 6 % des patients ont arrêté la formulation sous-cutanée de Rybrevant en raison d'effets indésirables. Chez les patients traités par la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (≥ 1 % des patients), ayant entraîné l'arrêt de la formulation sous-cutanée de Rybrevant, étaient les PID (2,8 %) et les rashs (1,4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Les effets indésirables de Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) lorsqu'il était administré en association au carboplatine et au pémétrexed sont résumés dans le Tableau 8.

Les données de sécurité ci-dessous reflètent l'exposition à Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) en association au carboplatine et au pémétrexed chez 444 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, dont 151 patients dans le cadre de l'étude PAPILLON, 130 patients dans le cadre de l'étude MARIPOSA-2, 20 patients dans l'étude CHRYSALIS, et 143 patients dans les cohortes 2 et 3b de l'étude PALOMA-2. Les patients ont reçu Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.
La durée médiane de traitement par l'amivantamab dans l'ensemble avec les formulations intraveineuse et sous-cutanée était de 7,4 mois (intervalle : 0,0 à 28,1 mois). La durée médiane sous traitement avec la formulation sous-cutanée était de 6,9 mois (intervalle : 0,0 à 15,4 mois), tandis que la durée médiane sous traitement avec la formulation intraveineuse 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).

Tableau 8 : Effets indésirables liés à Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) lorsqu'il était administré en association au carboplatine et au pémétrexed (N = 444)

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Catégorie de fréquence**	**Tous grade (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie	Très fréquent	56	36
Thrombopénie		40	13
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypoalbuminémie*	Très fréquent	36	5
Appétit diminué		32	1,1
Hypokaliémie		19	7
Hypocalcémie		14	2,0
Hypomagnésémie		11	1,8
Affections du système nerveux			
Sensation vertigineuse*	Très fréquent	10	0,5
Affections oculaires			
Autres affections oculaires*	Très fréquent	15	0
Défauts visuels*	Fréquent	2,9	0
Croissance des cils	Peu fréquent	0,7	0
Kératite		0,2	0
Uvéite		0,2	0
Affections vasculaires			
Thromboembolie veineuse			
Amivantamab par voie intraveineuse*, a	Très fréquent	14	3,0
Amivantamab par voie sous-cutanée*, b	Très fréquent	18	2,8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie interstitielle diffuse*	Fréquent	2,5	1,4
Affections gastro-intestinales			
Nausées	Très fréquent	44	1,4
Stomatite*		42	4,3
Constipation		39	0,2
Vomissements		23	2,9
Diarrhée		19	2,5
Douleur abdominale*		12	0,5
Hémorroïdes	Fréquent	8	0,5
Affections de la peau et du tissus sous-cutané			
Rash*	Très fréquent	83	14
Toxicité pour les ongles*		57	4,3
Sècheresse cutanée*		14	0,2
Prurit		12	0
Ulcère cutané	Fréquent	3,2	0,7
Affections musculo-squelettiques et et du tissu conjonctif			
Myalgie	Fréquent	6	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue*	Très fréquent	46	6
Œdème*		41	1,4
Fièvre		13	0,2
Réactions au site d'injection*, b, c	Fréquent	3,5	0
Investigations			
Alanine aminotransférase augmentée	Très fréquent	28	4,1
Aspartate aminotransférase augmentée		24	1,4
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Fréquent	8	0,2
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			

Réactions liées à la perfusion/à l'administration			
Amivantamab par voie intraveineuse[a, d]	Très fréquent	51	3,0
Amivantamab par voie sous-cutanée[b, e]	Fréquent	7	0

* Groupement de termes

[a] Fréquence basée uniquement sur les études avec la formulation intraveineuse de l'amivantamab (CHRYSALIS [N = 20], PAPILLON [N = 151], MARIPOSA-2 [N = 130]).

[b] Fréquence basée uniquement sur les études avec la formulation sous-cutanée de l'amivantamab (PALOMA-2, cohortes 2 et 3B [N = 143]).

[c] Les réactions au site d'injection sont des signes et symptômes locaux associés au mode d'administration sous-cutanée.

[d] Les réactions liées à la perfusion sont des signes et symptômes systémiques associés à la perfusion intraveineuse de l'amivantamab.

[e] Les réactions liées à l'administration sont des signes et symptômes systémiques associés à l'administration sous-cutanée de l'amivantamab.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Réactions liées à l'administration

Des réactions liées à l'administration ont été rapportées chez 14 % des patients traités par la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib, et 7 % des patients traités par la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed. Les signes et symptômes les plus fréquents de réactions liées à l'administration incluent dyspnée, bouffées congestives, fièvre, frissons, nausées et gêne thoracique. Chez les patients traités par la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib, le délai médian d'apparition des premières réactions liées à l'administration était de 1,9 heures (intervalle : 0,0 à 176,5 heures), la majorité des réactions liées à l'administration (96 %) étant de grade 1 ou 2 en termes de sévérité. Chez les patients traités par la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed, le délai médian d'apparition des premières réactions liées à l'administration était de 2,1 heures (intervalle : 0,7 à 3,1 heures), toutes les réactions liées à l'administration étant de grade 1 ou 2 en termes de sévérité. Dans l'étude PALOMA-3, des réactions liées à l'administration ont été rapportées chez 13 % des patients traités par la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib, comparé à 66 % des patients traités par la formulation intraveineuse de Rybrevant en association au lazertinib.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection sont survenues chez 6 % des patients traités par la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib et 3,5 % des patients traités par la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed. En termes de sévérité, toutes les réactions au site d'injection étaient de grade 1 ou 2. Le symptôme le plus fréquent de réaction au site d'injection était l'érythème.

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) 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 PID a été rapportée chez 3,6 % des patients traités par Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) en association au lazertinib, dont 2 patients (0,2 %) ont présenté une réaction d'issue fatale, et 2,5 % des patients traités par Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée) en association au carboplatine et au pémétrexed. Les patients ayant des antécédents médicaux de PID, y compris de PID induite par un traitement ou de pneumopathie radique ont été exclus des études PALOMA-2 et PALOMA-3.

Événements thromboemboliques veineux (TEV) lors de l'utilisation en association au lazertinib

Des événements thromboemboliques veineux, incluant des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), ont été rapportés chez 11 % des patients ayant reçu la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib dans le cadre des études PALOMA-2 et PALOMA-3. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, avec des événements de grade 3 chez 3 patients (0,7 %). Par ailleurs, 336 (82 %) de ces 408 patients ayant reçu la formulation sous-cutanée de Rybrevant étaient sous traitement anticoagulant prophylactique par anticoagulant oral d'action directe ou héparine de bas poids moléculaire au cours des quatre premiers mois du traitement à l'étude.

Dans l'étude PALOMA-3, en réalisant une comparaison directe entre les bras, l'incidence des événements thromboemboliques veineux était de 9 % chez les patients ayant reçu la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib, versus 14 % chez les patients ayant reçu la formulation intraveineuse de Rybrevant en association au lazertinib, avec des taux similaires de traitement anticoagulant prophylactique dans les deux bras de traitement (80 % dans le bras d'administration sous-cutanée *vs* 81 % dans le bras d'administration intraveineuse). Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant prophylactique, l'incidence globale des événements thromboemboliques veineux était de 17 % chez les patients ayant reçu la formulation sous-cutanée de Rybrevant en association au lazertinib, tout les événements thromboemboliques veineux rapportés étant de grade 1 ou 2 et des événements thromboemboliques veineux graves ayant été rapportés chez 4,8 % de ces patients, comparé à une incidence globale de 26 % chez les patients ayant reçu la formulation intraveineuse de Rybrevant en association au lazertinib, avec des événements thromboemboliques veineux de grade 3 et de grade 4 rapportés chez 10 % et 2,6% des patients respectivement, et des événements thromboemboliques veineux graves rapportés chez 10 % de ces patients.

Réactions cutanées et unguéales
Des réactions de type rash (incluant des dermatites acnéiformes), un prurit et une sécheresse cutanée sont survenues chez des patients traités par Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée). Des rash sont survenus chez 87 % des patients traités par Rybrevant en association au lazertinib, conduisant à l'arrêt de Rybrevant chez 0,6 % des patients ; et chez 83 % des patients traités par Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed, conduisant à l'arrêt de Rybrevant chez 0,5 % des patients. Parmi les patients traités par Rybrevant en association au lazertinib, la plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, des réactions de grade 3 et de grade 4 étant survenues chez 22 % et 0,1 % des patients, respectivement. Parmi les patients traités par Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed, la plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, des réactions de grade 3 étant survenues chez 14 % des patients.

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 survenant 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 sont survenues chez des patients traités par Rybrevant (formulation intraveineuse ou sous-cutanée), incluant des kératites chez 1,9 % des patients traités par Rybrevant en association au lazertinib et chez 0,2 % des patients traités par Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed. Les autres effets indésirables rapportés incluaient une croissance des cils, un défaut visuel et d'autres troubles oculaires.

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.

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

Aucune information concernant un surdosage avec la formulation sous-cutanée de Rybrevant n'est disponible et il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage. 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.

La formulation sous-cutanée de Rybrevant contient une hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20). La rHuPH20 agit localement et de façon transitoire pour dégrader l'acide hyaluronique ([AH], un glycosaminoglycane naturellement présent dans tout l'organisme), dans la matrice extracellulaire de l'espace sous-cutané, en clivant la liaison entre les deux sucres constituant l'AH (N-acétylglucosamine et acide glucuronique).

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 délétions 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

Après la première dose complète de la formulation sous-cutanée de Rybrevant, les concentrations sériques moyennes d'EGFR et de MET ont considérablement diminué et sont restées limitées tout au long du traitement, quelle que soit la dose étudiée.

Albumine
La formulation sous-cutanée de Rybrevant 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.

Expérience clinique avec la formulation sous-cutanée de Rybrevant

L'efficacité de la formulation sous-cutanée de Rybrevant chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'EGFR repose sur l'obtention d'une exposition PK non inférieure à l'amivantamab par voie intraveineuse dans l'étude de non-infériorité PALOMA-3 (voir rubrique 5.2). L'étude a démontré la non-infériorité de l'amivantamab par voie sous-cutanée comparé à l'amivantamab par voie intraveineuse en termes d'efficacité lors de l'utilisation en association au lazertinib chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'EGFR, dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par osimertinib et chimiothérapie à base de sels de platine.

Expérience clinique avec la formulation intraveineuse de Rybrevant

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 la formulation intraveineuse 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 la formulation intraveineuse de 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. La formulation intraveineuse de Rybrevant était administrée 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.

La formulation intraveineuse de 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 la formulation intraveineuse de Rybrevant en association au lazertinib comparé à l'osimertinib (voir Tableau 9 et Figure 2).

Tableau 9: Résultats d'efficacité de l'étude MARIPOSA

	Formulation intraveineuse de 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)

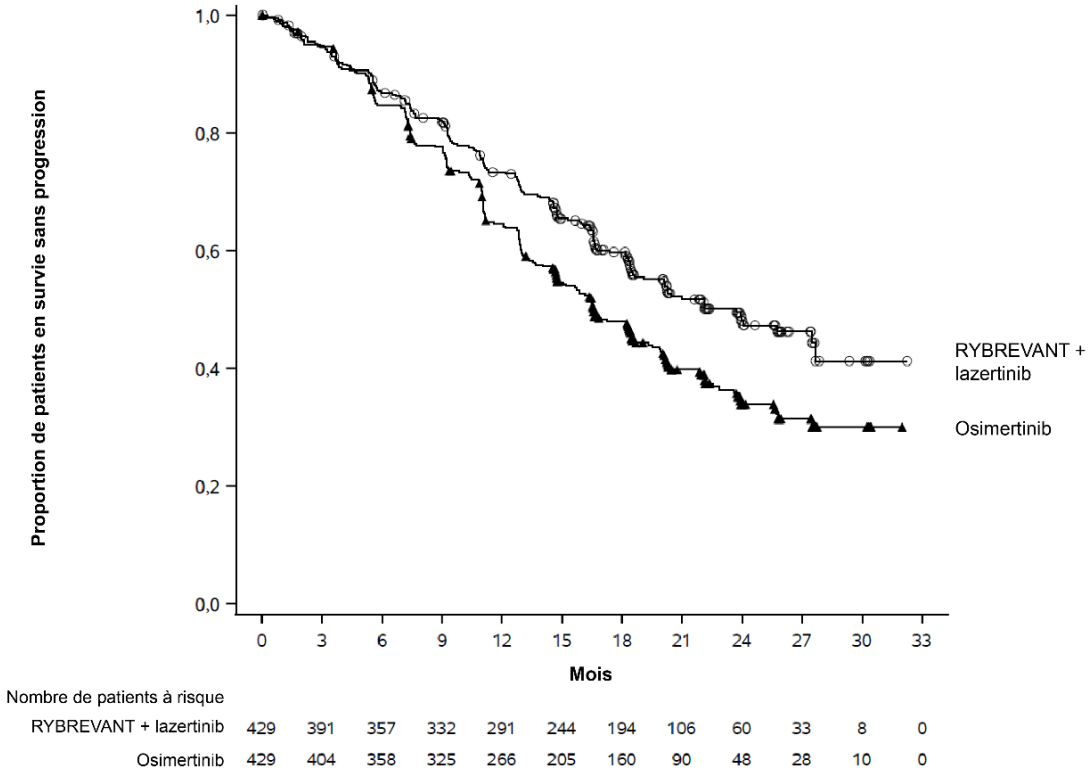
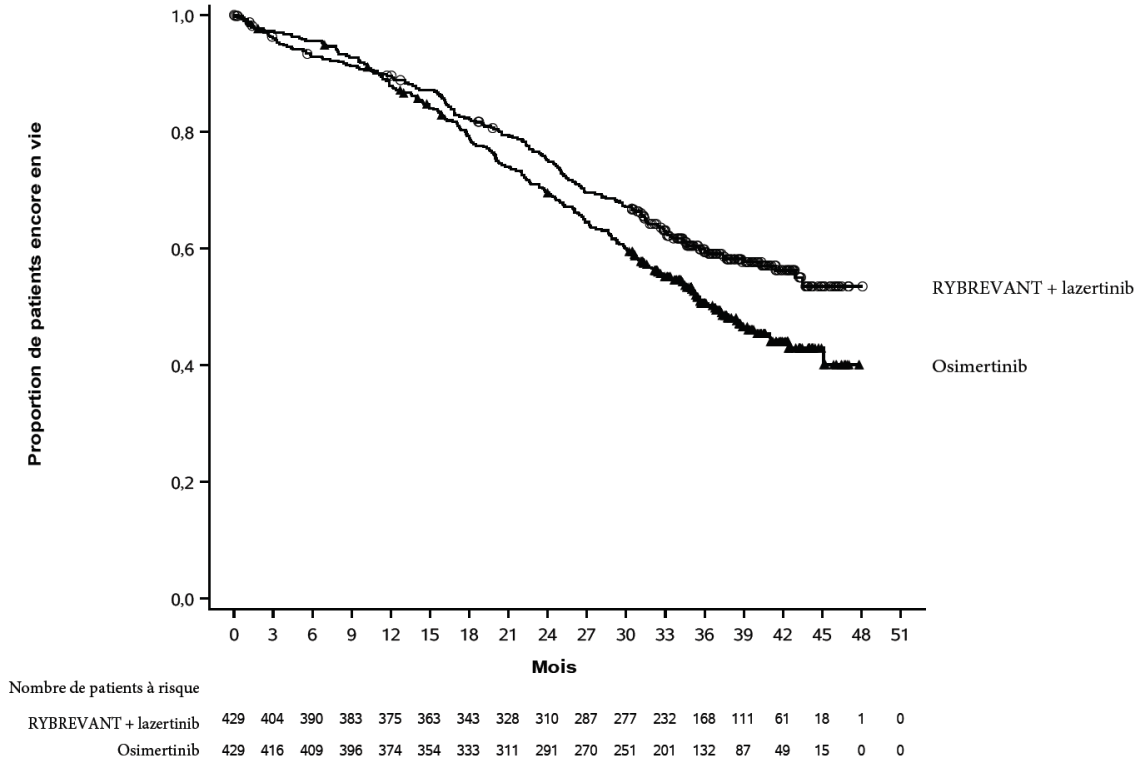


Figure 2: Courbe de Kaplan-Meier de l'OS chez les patients atteints d'un CBNPC non précédemment traité



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 la formulation intraveineuse de Rybrevant associée au 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 10.

Tableau 10: ORR et DOR intracrâniennes évalués par BICR chez les patients présentant des lésions intracrâniennes à l'inclusion - MARIPOSA

	Formulation intraveineuse de 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 délétions 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 délétions 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 la formulation intraveineuse de Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed (Rybrevant formulation intraveineuse – CP). 263 patients supplémentaires ont été randomisés pour recevoir la formulation intraveineuse de Rybrevant en association au lazertinib, au carboplatine et au pémétrexed dans un autre bras de l'étude. La formulation intraveineuse de Rybrevant était administrée 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 formulation intraveineuse-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.

La formulation intraveineuse de 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 formulation intraveineuse -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 11.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité de l'étude MARIPOSA-2

	Rybrevant formulation intraveineuse + carboplatine + pémétrexed (N=131)	**carboplatine + pémétrexed (N=263)**
Survie sans progression (PFS)[a]		
Nombre d'événements (%)	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'événements (%)	65 (50)	143 (54)

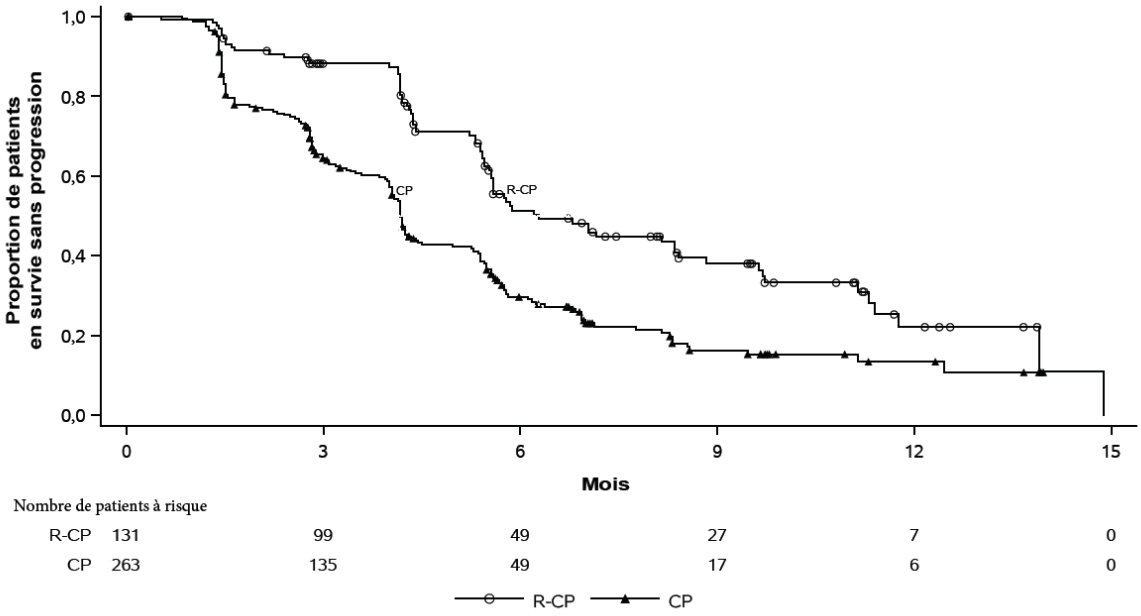
Médiane, mois (IC à 95 %)	17,7 (16,0 ; 22,4)	15,3 (13,7 ;16,8)
HR (IC à 95 %) ; valeur de p[b]	0,73 (0,54 ; 0,99) ; p=0,0386	
Taux de réponse objective[a]		
ORR, % (IC à 95 %)	64 % (55 % ; 72 %)	36 % (30 % ; 42 %)
Odds Ratio (IC à 95 %) ; valeur de p	3,10 (2,0 ; 4,80) ; p<0,0001	
Durée de réponse (DOR)[a]		
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 seconde analyse intermédiaire de l'OS.

[a] Evaluée par BICR

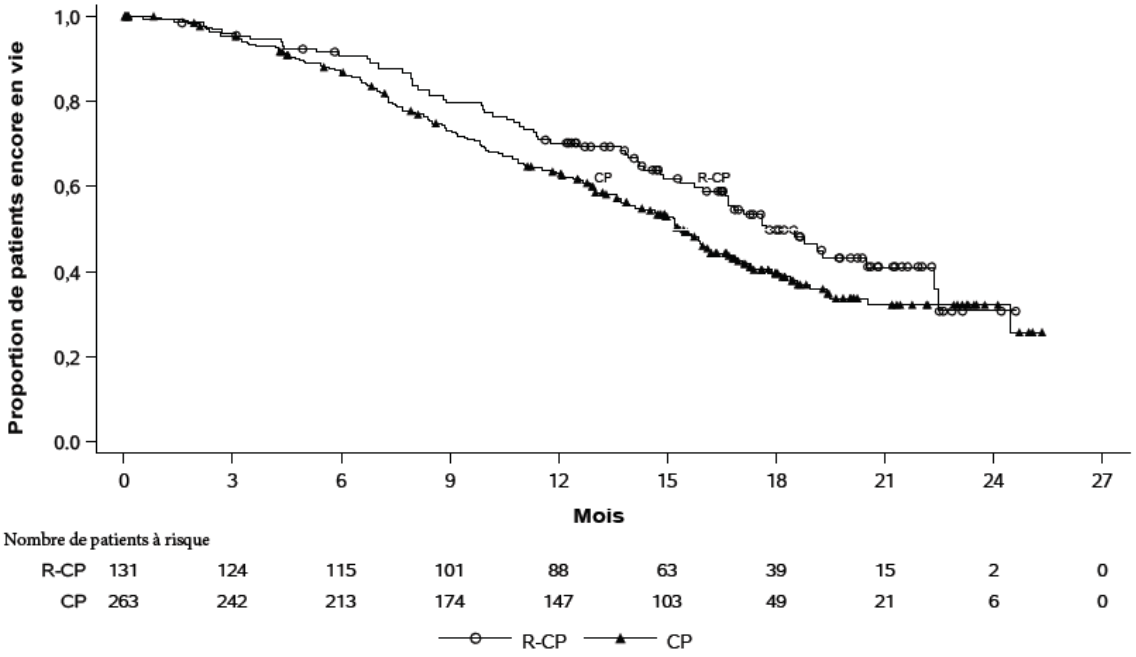
[b] La valeur de p est comparée à un seuil de significativité bilatéral de 0,0142. Ainsi, lors de la seconde analyse intermédiaire, les résultats d'OS ne sont pas significatifs.

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



Le bénéfice de Rybrevant formulation intraveineuse -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 formulation intraveineuse-CP était associé à une augmentation numérique de l'ORR intracrânienne (23,3 % pour Rybrevant formulation intraveineuse-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 formulation intraveineuse-CP comparé à 2,2 mois ; IC à 95 % (1,4 ; NE) dans le bras CP). Le suivi médian dans le bras Rybrevant formulation intraveineuse-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 la formulation intraveineuse de 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 tumoral (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.

La formulation intraveineuse de Rybrevant était administrée 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 selon l'indice de performance ECOG (0 ou 1) et les 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 la formulation intraveineuse de Rybrevant en monothérapie dans le cadre d'un cross-over.

Un total de 308 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir la formulation intraveineuse de 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 ≥ 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 12.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité de l'étude PAPILLON

	Rybrevant formulation intraveineuse + carboplatine + pémétrexed (N = 153)	**carboplatine + pémétrexed (N = 155)**
Survie sans progression (PFS) [a]		
Nombre d'événements (%)	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'événements	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	

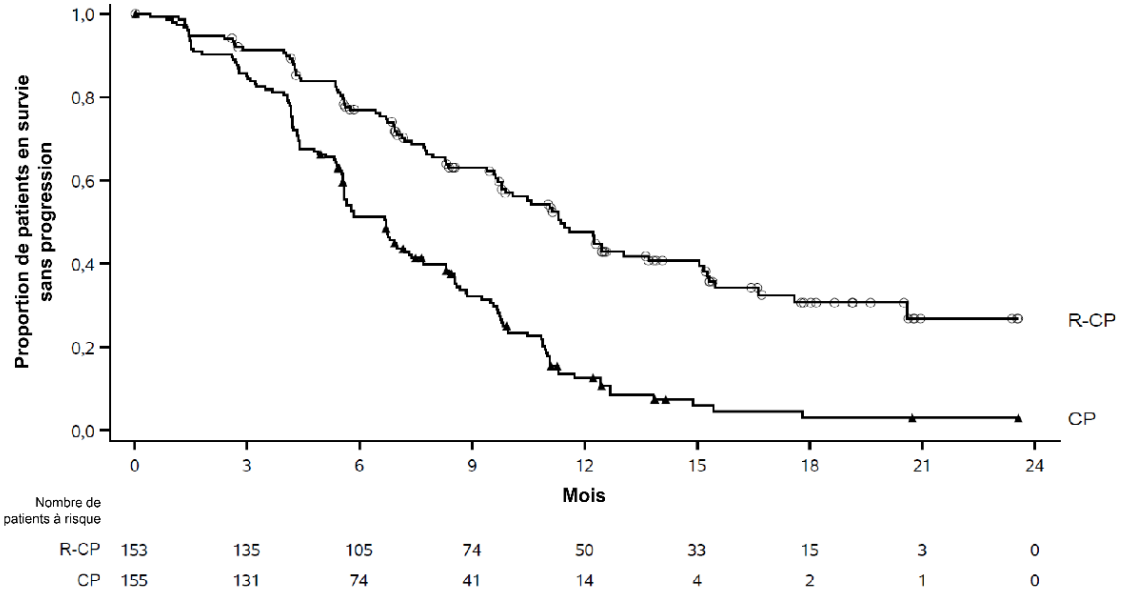
IC = intervalle de confiance
NE = non évaluable

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

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

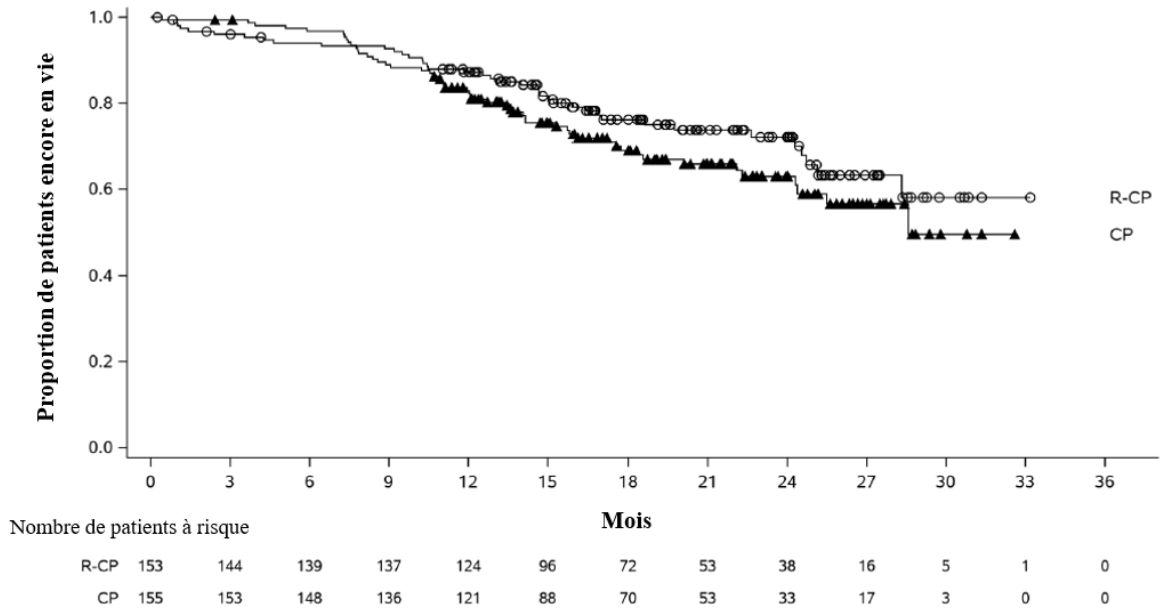
[c] Sur la base des résultats d'une analyse actualisée de l'OS avec un suivi médian de 20,9 mois. L'analyse de l'OS n'était pas ajustée aux effets potentiellement confondants du crossover (78 [50,3 %] des patients du bras carboplatine + pémétrexed ayant reçu un traitement ultérieur par la formulation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



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 la formulation intraveineuse 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. La formulation intraveineuse de Rybrevant était administrée 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).

L'âge médian était de 62 ans (intervalle : 36-84 ans) ; avec 41 % de patients ≥ 65 ans ; 61 % étaient des femmes ; 52 % étaient asiatiques et 37 % étaient 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 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 13.

Tableau 13: 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-types de mutations étudiés.

Immunogénicité
Des anticorps anti-médicament (ADA) ont été détectés peu fréquemment après traitement par la formulation sous-cutanée de Rybrevant. Aucun élément démontrant l'impact des ADA sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observé. Parmi les 741 participants ayant reçu la formulation sous-cutanée de Rybrevant en monothérapie ou en association, 66 participants (9 %) étaient positifs aux anticorps anti rHuPH20 apparus sous traitement. L'immunogénicité de la rHuPH20 observée chez ces participants n'a pas impacté la pharmacocinétique de l'amivantamab.

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 CBNPC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

D'après les estimations individuelles des paramètres PK de l'amivantamab chez les patients recevant des administrations sous-cutanée dans l'analyse PK de population, la moyenne géométrique de la biodisponibilité de l'amivantamab (% CV) après administration sous-cutanée est de 66,6 % (14,9 %), avec un délai médian pour atteindre la concentration maximale de 3 jours.

Pour le schéma d'administration sous-cutanée toutes les 2 semaines, la moyenne géométrique (% CV) de la concentration résiduelle maximale d'amivantamab après la 4ème dose hebdomadaire était de 335 µg/mL (32,7 %). L'$ASC_{1\ semaine}$ moyenne a été multipliée par 3,5 entre la première dose et le Jour 1 du Cycle 2. La concentration résiduelle maximale en amivantamab après une administration sous-cutanée en monothérapie et en association au lazertinib est généralement observée à la fin de la période d'administration hebdomadaire (Jour 1 du Cycle 2). La concentration en amivantamab à l'état d'équilibre est atteinte vers la Semaine 13 environ. La moyenne géométrique (% CV) de la concentration résiduelle en amivantamab à l'état d'équilibre au Jour 1 du Cycle 4 était de 206 µg/mL (39,1 %).

Le Tableau 14 présente les moyennes géométriques (% CV) des concentrations résiduelles maximales observées ($C_{résiduelle}$ au Jour 1 du Cycle 2) et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps au Cycle 2 ($ASC_{Jours\ 1\ à\ 15}$) après l'administration des doses recommandées d'amivantamab par voie sous-cutanée et intraveineuse chez des patients atteints de CBNPC. Ces critères d'évaluation PK étaient la base de la démonstration de la non-infériorité de la forme sous-cutanée versus la forme intraveineuse.

Tableau 14: Résumé des paramètres pharmacocinétiques sériques de l'amivantamab chez les patients atteints d'un CBNPC (étude PALOMA-3)

Paramètre	Formulation sous-cutanée de Rybrevant 1 600 mg (2 240 mg si poids ≥ 80 kg)	Formulation intraveineuse de Rybrevant 1 050 mg (1 400 mg si poids ≥ 80 kg)
	Moyenne géométrique (% CV)	
$C_{résiduelle}$ au Jour 1 du Cycle 2 (µg/mL)	335 (32,7 %)	293 (31,7 %)
$ASC_{(Jours\ 1\ à\ 15)}$ du Cycle 2 (µg/mL)	135 861 (30,7 %)	131 704 (24,0 %)

Pour le schéma d'administration sous-cutanée toutes les 3 semaines, la moyenne géométrique (% CV) de la concentration résiduelle maximale en amivantamab après la 3ème dose hebdomadaire était de 438 µg/mL (26,6 %). La moyenne géométrique (% CV) de la concentration résiduelle en amivantamab à l'état d'équilibre était de 208 µg/mL (35,6 %).

Pour le schéma d'administration sous-cutanée toutes les 4 semaines, la moyenne géométrique (% CV) de la concentration résiduelle maximale en amivantamab après la 4ème dose hebdomadaire était de 350 µg/mL (30,5 %). La moyenne géométrique (% CV) de la concentration résiduelle en amivantamab à l'état d'équilibre était de 131 µg/mL (55,9 %).

Distribution

D'après les estimations des paramètres PK individuels de l'amivantamab chez les participants recevant une administration sous-cutanée dans l'analyse de PK de population, la moyenne géométrique (% CV) du volume total de distribution de l'amivantamab administré par voie sous-cutanée est de 5,69 L (23,8 %).

Élimination

D'après les estimations des paramètres PK individuels de l'amivantamab pour les participants recevant une administration sous-cutanée dans l'analyse de PK de population, la moyenne géométrique estimée (% CV) de la CL linéaire et la demi-vie terminale associée sont de 0,224 L/jour (26,0 %) et 18,8 jours (34,3 %), 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 PK de l'amivantamab 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

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)
EDTA sel disodique dihydraté
Acide acétique glacial
L-méthionine
Polysorbate 80 (E433)
Acétate de sodium trihydraté
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
2 ans

Seringue préparée
La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 24 heures entre 2 et 8 °C, puis jusqu'à 24 heures entre 15 et 30 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de préparation de la dose 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 après préparation de la seringue, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 mL de solution dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'un opercule en aluminium avec capsule amovible contenant 1 600 mg d'amivantamab. Boîte de 1 flacon.

14 mL de solution dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'un opercule en aluminium avec capsule amovible contenant 2 240 mg d'amivantamab. Boîte de 1 flacon.

15 mL de solution dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'un opercule en aluminium avec capsule amovible contenant 2 400 mg d'amivantamab. Boîte de 1 flacon.

22 mL de solution dans un flacon en verre de type 1 muni d'un bouchon en élastomère et d'un opercule en aluminium avec capsule amovible contenant 3 520 mg d'amivantamab. Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La formulation sous-cutanée de Rybrevant est prête à l'emploi et est strictement à usage unique.

La solution injectable doit être préparée en utilisant une technique aseptique comme décrit ci-dessous :

Préparation

- Déterminer la dose requise et le nombre de flacon(s) de formulation sous-cutanée de Rybrevant nécessaire(s) en fonction du poids du patient à l'initiation du traitement (voir rubrique 4.2).
- Pour l'administration toutes les 4 semaines, les patients < 80 kg reçoivent 1 600 mg une fois par semaine de la Semaine 1 à la Semaine 4, puis 3 520 mg toutes les 4 semaines à compter de la Semaine 5. Les patients ≥ 80 kg reçoivent 2 240 mg une fois par semaine de la Semaine 1 à la Semaine 4, puis 4 640 mg toutes les 4 semaines à compter de la Semaine 5.
- Pour l'administration toutes les 2 semaines, les patients < 80 kg reçoivent 1 600 mg et les patients ≥ 80 kg reçoivent 2 240 mg, une fois par semaine de la Semaine 1 à la Semaine 4, puis toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5.
- Pour l'administration toutes les 3 semaines, les patients < 80 kg reçoivent 1 600 mg au Jour 1 de la Semaine 1, puis 2 400 mg une fois par semaine de la Semaine 2 à la Semaine 4, puis toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7. Les patients ≥ 80 kg reçoivent 2 240 mg au Jour 1 de la Semaine 1, puis 3 360 mg une fois par semaine de la Semaine 2 à la Semaine 4, puis toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7.
- Sortir le nombre de flacon(s) de Rybrevant formulation sous-cutanée nécessaire(s) du réfrigérateur (2 °C à 8 °C).
- Vérifier que la solution de Rybrevant est incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser si vous observez des particules opaques, un changement de coloration ou d'autres particules étrangères.
- Laisser la formulation sous-cutanée de Rybrevant revenir à température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant au moins 15 minutes. Ne pas réchauffer la formulation sous-cutanée de Rybrevant d'une autre manière. Ne pas agiter.
- Prélever du flacon de Rybrevant formulation sous-cutanée le volume requis pour l'injection et le transférer dans une seringue de taille adaptée à l'aide d'une aiguille de transfert. Les plus petites seringues nécessitent moins de force pour la préparation et l'administration.
- Pour chaque injection, le volume ne doit pas dépasser 15 mL. Pour les doses nécessitant un volume supérieur à 15 mL, diviser la dose en volumes à peu près égaux dans plusieurs seringues.

- La formulation sous-cutanée de Rybrevant est compatible avec les aiguilles d'injection en acier inoxydable, les seringues en polypropylène et polycarbonate, et les sets de perfusion sous-cutanée en polyéthylène, polyuréthane et polychlorure de vinyle. Une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) peut également être utilisée pour rincer le set de perfusion si nécessaire.
- Pour le transport ou l'administration, remplacer l'aiguille de transfert par les accessoires appropriés. L'utilisation d'une aiguille ou d'un set de perfusion de 21G à 23G est recommandée pour assurer la facilité d'administration.

Conservation de la seringue préparée
La seringue préparée doit être administrée immédiatement. S'il n'est pas possible de procéder immédiatement à l'administration, conserver la seringue préparée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures maximum, puis à température ambiante entre 15 °C et 30 °C pendant 24 heures maximum. La seringue préparée doit être jetée si elle a été conservée plus de 24 heures au réfrigérateur ou plus de 24 heures à température ambiante. Si elle est conservée au réfrigérateur, la solution doit être portée à température ambiante avant l'administration.

Élimination
Ce médicament est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet 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/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003
EU/1/21/1594/004
EU/1/21/1594/005

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.