SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybrevant 1.600 mg oplossing voor injectie
Rybrevant 2.240 mg oplossing voor injectie
Rybrevant 2.400 mg oplossing voor injectie
Rybrevant 3.520 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rybrevant 1.600 mg oplossing voor injectie
Eén ml oplossing voor injectie bevat 160 mg amivantamab.
Eén 10 ml injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 1.600 mg amivantamab.

Rybrevant 2.240 mg oplossing voor injectie
Eén ml oplossing voor injectie bevat 160 mg amivantamab.
Eén 14 ml injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 2.240 mg amivantamab.

Rybrevant 2.400 mg oplossing voor injectie
Eén ml oplossing voor injectie bevat 160 mg amivantamab.
Eén 15 ml injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 2.400 mg amivantamab.

Rybrevant 3.520 mg oplossing voor injectie
Eén ml oplossing voor injectie bevat 160 mg amivantamab.
Eén 22 ml injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 3.520 mg amivantamab.

Amivantamab is een op volledig humaan immunoglobuline G1 (IgG1) gebaseerd bispecifiek antilichaam dat is gericht tegen de epidermale-groeifactor (EGF)-receptoren en tegen de mesenchymale-epitheliale transitie (MET)-receptoren, geproduceerd door een zoogdiercellijn (ovariumcellen van de Chinese hamster, CHO) met behulp van recombinant-DNA-techniek.

Hulpstof met bekend effect
Eén ml oplossing bevat 0,6 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rybrevant subcutane formulering is geïndiceerd:

- in combinatie met lazertinib voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR-exon 19-deleties of exon 21-L858R-substitutiemutaties.
- in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met EGFR-mutaties bestaande uit exon 19-deleties of exon 21-L858R-substituties na falen van eerdere therapie waaronder een EGFR-tyrosinekinaseremmer (TKI).
- in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR.
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR, na falen van op platina gebaseerde therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Rybrevant subcutane formulering moet worden ingesteld door en onder toezicht staan van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Voordat behandeling met Rybrevant subcutane formulering wordt ingesteld, moet de EGFR-mutatiestatus in monsters van tumorweefsel of plasma worden vastgesteld aan de hand van een gevalideerde testmethode. Als er geen mutatie in een plasmamonster wordt gedetecteerd, moet tumorweefsel, indien in voldoende hoeveelheid en van voldoende kwaliteit beschikbaar, worden getest vanwege de mogelijkheid van vals-negatieve resultaten bij het gebruik van een plasmatest. De test hoeft niet te worden herhaald als de EGFR-mutatiestatus eenmaal is vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Rybrevant subcutane formulering moet worden toegediend door een medisch zorgverlener met toegang tot gepaste medische ondersteuning voor het behandelen van toedieningsgerelateerde reacties, als deze optreden.

Voor patiënten die momenteel amivantamab intraveneuze formulering toegediend krijgen, kan Rybrevant subcutane formulering worden gebruikt als alternatief voor de intraveneuze formulering van amivantamab, te beginnen bij de volgende geplande dosis.

Voor patiënten die momenteel Rybrevant subcutane formulering krijgen volgens een doseringsschema van elke 2 weken, kan als alternatief een doseringsschema van elke 4 weken worden gebruikt, te beginnen bij de volgende geplande dosis.

Dosering

Premedicatie moet worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties bij Rybrevant subcutane formulering te verkleinen (zie ‘Dosisaanpassingen’ en ‘Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen’ hieronder).

Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib of als monotherapie
De aanbevolen doseringen van Rybrevant subcutane formulering bij gebruik in combinatie met lazertinib of als monotherapie op basis van het lichaamsgewicht bij aanvang, worden weergegeven in tabel 1 (dosering elke 4 weken) en tabel 2 (dosering elke 2 weken).

Tabel 1: Aanbevolen dosering Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib of als monotherapie (dosering elke 4 weken)

Lichaamsgewicht bij aanvang*	**Aanbevolen dosis**	**Doseringsschema**
Minder dan 80 kg	1.600 mg	• Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4
	3.520 mg	• Vanaf week 5 elke 4 weken
80 kg of meer	2.240 mg	• Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4

	4.640 mg	• Vanaf week 5 elke 4 weken

* Dosisaanpassing niet vereist bij latere veranderingen in lichaamsgewicht.

Tabel 2: Aanbevolen dosering Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib of als monotherapie (dosering elke 2 weken)

Lichaamsgewicht bij aanvang*	Aanbevolen dosis	Doseringsschema
Minder dan 80 kg	1.600 mg	• Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4 • Vanaf week 5 elke 2 weken
80 kg of meer	2.240 mg	• Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4 • Vanaf week 5 elke 2 weken

* Dosisaanpassing niet vereist bij latere veranderingen in lichaamsgewicht.

Bij toediening in combinatie met lazertinib wordt aanbevolen om Rybrevant subcutane formulering op enig tijdstip na lazertinib toe te dienen als het op dezelfde dag wordt toegediend. Raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van lazertinib voor informatie over de aanbevolen dosering van lazertinib.

Rybrevant subcutane formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed
De aanbevolen doseringen van Rybrevant subcutane formulering bij gebruik in combinatie met carboplatine en pemetrexed op basis van het lichaamsgewicht bij aanvang, worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Aanbevolen dosering Rybrevant subcutane formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed (dosering elke 3 weken)

Lichaamsgewicht bij aanvang*	Aanbevolen dosis	Doseringsschema
Minder dan 80 kg	1.600 mg	Eerste dosis op dag 1 van week 1
	2.400 mg	• Elke week (totaal 3 doses) van week 2 t/m 4 • Vanaf week 7 elke 3 weken
80 kg of meer	2.240 mg	Eerste dosis op dag 1 van week 1
	3.360 mg	• Elke week (totaal 3 doses) van week 2 t/m 4 • Vanaf week 7 elke 3 weken

* Dosisaanpassing niet vereist bij latere veranderingen in lichaamsgewicht.

Bij gebruik in combinatie met carboplatine en pemetrexed moet Rybrevant subcutane formulering worden toegediend na carboplatine en pemetrexed in de volgende volgorde: pemetrexed, carboplatine en dan Rybrevant. Zie rubriek 5.1 en de voorschrijfinformatie van de fabrikant voor de toedieningsinstructies van carboplatine en pemetrexed.

Behandelduur
Het wordt aanbevolen om patiënten met Rybrevant subcutane formulering te behandelen tot progressie van de ziekte of tot onaanvaardbare toxiciteit.

Gemiste dosis
Dosering elke 4 weken of elke 2 weken: als een dosis Rybrevant subcutane formulering wordt overgeslagen tussen week 1 tot en met 4, moet deze binnen 24 uur worden toegediend. Als een dosis Rybrevant subcutane formulering wordt overgeslagen vanaf week 5, moet deze binnen 7 dagen worden toegediend.

Dosering elke 3 weken: als een dosis Rybrevant subcutane formulering wordt overgeslagen tussen week 1 tot en met 3, moet deze binnen 24 uur worden toegediend. Als een dosis Rybrevant subcutane formulering wordt overgeslagen vanaf week 4, moet deze binnen 7 dagen worden toegediend.

Als de gemiste dosis niet volgens deze richtlijn wordt toegediend, moet de gemiste dosis niet worden toegediend en moet de volgende dosis volgens het gebruikelijke doseringsschema worden toegediend.

Dosisaanpassingen
De toediening moet worden onderbroken bij bijwerkingen van graad 3 of graad 4, totdat de bijwerking afneemt tot ≤ graad 1 of het aanvangsniveau. Duurt een onderbreking 7 dagen of minder, hervat de behandeling dan met de huidige dosis. Duurt een onderbreking langer dan 7 dagen, dan wordt aanbevolen de behandeling te hervatten met een verlaagde dosis, zoals is weergegeven in tabel 4. Zie ook specifieke dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen onder tabel 4.

Bij gebruik in combinatie met lazertinib: raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van lazertinib voor informatie over dosisaanpassingen van lazertinib.

Tabel 4: Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen

Dosis*	**Dosis na 1e onderbreking vanwege bijwerking**	**Dosis na 2e onderbreking vanwege bijwerking**	**Dosis na 3e onderbreking vanwege bijwerking**
1.600 mg	1.050 mg	700 mg	Stop met Rybrevant subcutane formulering
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	

* Dosis waarbij de bijwerking optrad

Toedieningsgerelateerde reacties
Premedicatie moet worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties met Rybrevant subcutane formulering te verminderen (zie 'Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen'). Injecties moeten worden onderbroken bij het eerste teken van toedieningsgerelateerde reacties. Op klinische indicatie moeten aanvullende ondersteunende geneesmiddelen (bijv. aanvullende glucocorticoïden, antihistaminica, antipyretica en anti-emetica) worden toegediend (zie rubriek 4.4).

- Graad 1-3 (licht-ernstig): hervat de injecties met Rybrevant subcutane formulering na herstel van de symptomen. Bij de volgende dosistoediening moeten gelijktijdige geneesmiddelen worden toegediend (met inbegrip van dexamethason (20 mg) of gelijkwaardig) (zie tabel 5).
- Terugkerend graad 3 of graad 4 (levensbedreigend): stop definitief met Rybrevant.

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib
Bij aanvang van de behandeling moeten profylactische anticoagulantia worden toegediend om voorvallen van VTE te voorkomen bij patiënten die Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib krijgen. In overeenstemming met de klinische richtlijnen moeten patiënten profylactisch een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) of een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) krijgen. Het gebruik van vitamine K-antagonisten wordt niet aanbevolen.

Bij voorvallen van VTE die gepaard gaan met klinische instabiliteit (bijv. respiratoir falen of cardiale disfunctie), moeten beide geneesmiddelen worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is. Daarna kunnen beide geneesmiddelen in dezelfde dosis worden hervat. In het geval van recidief ondanks gepaste antistolling moet Rybrevant worden gestaakt. De behandeling kan worden voortgezet met lazertinib in dezelfde dosis (zie rubriek 4.4).

Huid- en nagelreacties
Profylactische therapie met orale en topische antibiotica wordt aanbevolen om het risico en de ernst van huid- en nagelreacties te verminderen bij patiënten die Rybrevant krijgen. Niet-comedogene vochtinbrengende huidcrème (bij voorkeur op basis van ceramiden of andere formuleringen die langdurige hydratatie van de huid bieden en geen uitdrogende middelen bevatten) voor het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en chloorhexidine-oplossing om handen en voeten te wassen, worden ook aanbevolen. Patiënten moeten de instructie krijgen om blootstelling aan de zon te

beperken tijdens en gedurende 2 maanden na de Rybrevant-therapie. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over profylaxe voor huid- en nagelreacties.

Als de patiënt een graad 1-2-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld op klinische indicatie. Als er na 2 weken geen verbetering optreedt, moet dosisverlaging worden overwogen voor aanhoudende graad 2-rash (zie tabel 4). Als de patiënt een graad 3-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld op klinische indicatie en moet onderbreking van Rybrevant subcutane formulering worden overwogen totdat de bijwerking verbetert. Na verbetering van de huid- of nagelreactie tot ≤ graad 2, moet Rybrevant subcutane formulering in een verlaagde dosis worden hervat. Als de patiënt een graad 4-reactie van huid ontwikkelt, stop dan definitief met Rybrevant (zie rubriek 4.4).

Interstitiële longziekte
Behandeling met Rybrevant subcutane formulering moet tijdelijk worden gestaakt als interstitiële longziekte (ILD) of op ILD lijkende bijwerkingen (pneumonitis) worden vermoed. Als bevestigd is dat de patiënt ILD of op ILD lijkende bijwerkingen (bijv. pneumonitis) heeft, stop dan definitief met Rybrevant (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen

Vóór de eerste toediening (week 1, dag 1) moeten antihistaminica, antipyretica en glucocorticoïden worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties te verkleinen (zie tabel 5). Voor volgende dosistoedieningen is het nodig om antihistaminica en antipyretica toe te dienen. Glucocorticoïden moeten na langdurige dosisonderbrekingen ook opnieuw worden ingesteld. Anti-emetica moeten zo nodig worden toegediend.

Tabel 5: Doseringsschema van premedicatie

Premedicatie	**Dosis**	**Wijze van toediening**	**Aanbevolen toedieningsvenster vóór toediening van Rybrevant subcutane formulering**
Antihistaminicum*	Difenhydramine (25 tot 50 mg) of gelijkwaardig	intraveneus	15 tot 30 minuten
		oraal	30 tot 60 minuten
Antipyreticum*	Paracetamol (650 tot 1.000 mg) of gelijkwaardig	intraveneus	15 tot 30 minuten
		oraal	30 tot 60 minuten
Glucocorticoïd†	Dexamethason (20 mg) of gelijkwaardig	intraveneus	45 tot 60 minuten
		oraal	minstens 60 minuten
Glucocorticoïd‡	Dexamethason (10 mg) of gelijkwaardig	intraveneus	45 tot 60 minuten
		oraal	60 tot 90 minuten

* Vereist bij alle toedieningen.

† Vereist bij de eerste toediening (week 1, dag 1); of bij de volgende toediening in geval van een toedieningsgerelateerde reactie.

‡ Optioneel bij latere toedieningen.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van amivantamab bij pediatrische patiënten bij de behandeling van NSCLC.

Ouderen
Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 4.8, rubriek 5.1 en rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie
Er zijn geen formele studies met amivantamab uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van populatie-farmacokinetische (PK-) analyses is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige

nierinsufficiëntie, aangezien amivantamab bij deze patiëntenpopulatie niet is onderzocht (zie rubriek 5.2). Als de behandeling wordt opgestart, moeten patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen, met dosisaanpassingen volgens de aanbevelingen hierboven.

Leverinsufficiëntie
Er zijn geen formele studies met amivantamab uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Op basis van populatie-PK-analyses is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie, aangezien amivantamab bij deze patiëntenpopulatie niet is onderzocht (zie rubriek 5.2). Als de behandeling wordt opgestart, moeten patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen, met dosisaanpassingen volgens de aanbevelingen hierboven.

Wijze van toediening

Rybrevant oplossing voor injectie is uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Rybrevant subcutane formulering is niet bestemd voor intraveneuze toediening en mag alleen worden toegediend via subcutane injectie, volgens de aangegeven doses. Zie rubriek 6.6 voor instructies over het hanteren van het geneesmiddel vóór toediening.

Injecteer het vereiste volume Rybrevant subcutane formulering in het subcutane weefsel van de buik gedurende ongeveer 5 minuten. Niet op andere plaatsen van het lichaam toedienen, aangezien hierover geen gegevens beschikbaar zijn.

Pauzeer of vertraag de toedieningssnelheid als de patiënt pijn ervaart. Als de pijn niet wordt verlicht door te pauzeren of de toedieningssnelheid te vertragen, kan een tweede injectieplaats aan de andere kant van de buik worden gekozen om de rest van de dosis toe te dienen.

Bij toediening met een subcutane infusieset moet ervoor worden gezorgd dat de volledige dosis via de infusieset wordt toegediend. Er mag een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) worden gebruikt om het resterende geneesmiddel door de lijn te spoelen.

Injecteer niet in tatoeages of littekens of gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig, hard of beschadigd is of binnen 5 cm rond het periumbilicale gebied.

Bij opeenvolgende injecties moeten de injectieplaatsen worden afgewisseld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst
Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Toedieningsgerelateerde reacties
Toedieningsgerelateerde reacties kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering (zie rubriek 4.8).

Vóór de eerste injectie (week 1, dag 1) moeten antihistaminica, antipyretica en glucocorticoïden worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties te verkleinen. Bij volgende dosistoedieningen moeten antihistaminica en antipyretica worden toegediend.

Patiënten moeten worden behandeld in een setting met de juiste medische ondersteuning om toedieningsgerelateerde reacties te behandelen. Injecties moeten, indien deze nog gaande zijn, bij het

eerste teken van toedieningsgerelateerde reacties van om het even welke ernst worden onderbroken, en na de injectie moeten geneesmiddelen op klinische indicatie worden toegediend. Na verdwijnen van de symptomen moet de injectie worden hervat. Bij terugkerende toedieningsgerelateerde reacties van graad 3 of graad 4 moet Rybrevant definitief worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Interstitiële longziekte
Interstitiële longziekte (ILD) of op ILD lijkende bijwerkingen (bijv. pneumonitis), waaronder fatale voorvallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen die wijzen op ILD/pneumonitis (bijv. dyspneu, hoesten, koorts). Als zich symptomen ontwikkelen, moet de behandeling met Rybrevant worden onderbroken in afwachting van onderzoek van deze symptomen. Vermoedelijke ILD of op ILD lijkende bijwerkingen moeten worden beoordeeld en zo nodig moet gepaste behandeling worden ingesteld. Bij patiënten met bevestigde ILD of op ILD lijkende bijwerkingen moet Rybrevant definitief worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib
Bij patiënten die amivantamab in combinatie met lazertinib kregen, werden voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld, waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) (zie rubriek 4.8). Er werden fatale voorvallen geobserveerd met amivantamab intraveneuze formulering.

In overeenstemming met de klinische richtlijnen moeten patiënten profylactisch een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) of een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) krijgen. Het gebruik van vitamine K-antagonisten wordt niet aanbevolen.

Klachten en verschijnselen van voorvallen van VTE moeten worden gemonitord. Patiënten met voorvallen van VTE moeten op klinische indicatie worden behandeld met antistolling. Bij voorvallen van VTE die gepaard gaan met klinische instabiliteit, moet de behandeling worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is. Daarna kunnen beide geneesmiddelen in dezelfde dosis worden hervat.

In het geval van recidief ondanks gepaste antistolling moet Rybrevant worden gestaakt.
De behandeling kan worden voortgezet met lazertinib in dezelfde dosis (zie rubriek 4.2).

Huid- en nagelreacties
Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus, droge huid en huidulcus kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten de instructie krijgen om blootstelling aan zon te beperken tijdens de behandeling met Rybrevant en gedurende 2 maanden na de behandeling. Beschermende kleding en gebruik van een breedspectrum-UVA-/UVB-zonbescherming worden geadviseerd. Een profylactische benadering om rash te voorkomen wordt aanbevolen. Dit omvat profylactische therapie bij de start van de behandeling met een oraal antibioticum (bijv. doxycycline of minocycline, 100 mg tweemaal daags) beginnend op dag 1 gedurende de eerste 12 weken van de behandeling. Gebruik na voltooiing van de orale antibioticatherapie een topische antibiotische lotion voor de hoofdhuid (bijv. clindamycine 1%) gedurende de volgende 9 maanden van de behandeling. Niet-comedogene vochtinbrengende huidcrème (bij voorkeur op basis van ceramiden of andere formuleringen die langdurige hydratatie van de huid bieden en geen uitdrogende middelen bevatten) voor het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en chloorhexidineoplossing om handen en voeten te wassen worden aanbevolen om te gebruiken vanaf dag 1 en voor de duur van de behandeling.

Het wordt aanbevolen dat voorschriften voor topische en/of orale antibiotica en topische corticosteroïden beschikbaar zijn op het moment van de eerste toediening om vertraging in de reactieve behandeling zoveel mogelijk te beperken in het geval dat zich, ondanks profylactische behandeling, rash zou ontwikkelen. Als zich huidreacties ontwikkelen, moeten er ondersteunende zorg, topische corticosteroïden en topische en/of orale antibiotica worden toegediend. Bij graad 3-voorvallen of slecht verdragen graad 2-voorvallen moeten tevens systemische antibiotica en orale steroïden worden toegediend. Patiënten die zich presenteren met ernstige rash die er atypisch uitziet of een atypische verdeling heeft, of die niet verbetert binnen 2 weken, moeten onmiddellijk naar een

dermatoloog worden verwezen. De dosis van Rybrevant moet worden verlaagd, of toediening moet onderbroken of definitief stopgezet worden, afhankelijk van de ernst (zie rubriek 4.2).

Toxische epidermale necrolyse (TEN) is gemeld. Behandeling met dit geneesmiddel moet worden stopgezet als TEN wordt bevestigd.

Oogaandoeningen
Oogaandoeningen, waaronder keratitis, traden op bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten die zich presenteren met verergerende symptomen aan de ogen, moeten onmiddellijk naar een oogarts worden verwezen en moeten stoppen met het gebruik van contactlenzen totdat de symptomen zijn beoordeeld. Voor dosisaanpassingen voor graad 3- of graad 4-oogaandoeningen, zie rubriek 4.2.

Natriumgehalte
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is (zie rubriek 6.6).

Polysorbaatgehalte
Dit geneesmiddel bevat 0,6 mg polysorbaat 80 in elke ml. Dit komt overeen met 6 mg per injectieflacon van 10 ml, 8,4 mg per injectieflacon van 14 ml, 9 mg per injectieflacon van 15 ml of 13,2 mg per injectieflacon van 22 ml. Polysorbaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Voor amivantamab is het – als monoklonaal IgG1-antilichaam – onwaarschijnlijk dat uitscheiding via de nieren en door leverenzymen gemedieerde metabolisatie van intact amivantamab belangrijke eliminatieroutes zijn. Er wordt bijgevolg niet verwacht dat variaties in de enzymen die geneesmiddelen metaboliseren, van invloed zouden zijn op de eliminatie van amivantamab. Als gevolg van de hoge affiniteit met een unieke epitoop op EGFR en MET, wordt niet verwacht dat amivantamab geneesmiddel-metaboliserende enzymen modificeert.

Vaccins
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties bij patiënten die amivantamab gebruiken. Vermijd het gebruik van levende of levende verzwakte vaccins wanneer patiënten amivantamab gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met amivantamab en gedurende 3 maanden na beëindiging daarvan.

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens beschikbaar uit onderzoek bij mensen om het risico van gebruik van amivantamab tijdens de zwangerschap te beoordelen. Er werden geen reproductiestudies bij dieren uitgevoerd die gegevens kunnen leveren over een geneesmiddelgerelateerd risico. Toediening van EGFR- en MET-remmende moleculen aan zwangere dieren resulteerde in een verhoogde incidentie van vertraging in de embryo-foetale ontwikkeling, embryoletaliteit en abortus. Op basis van zijn werkingsmechanisme en bevindingen in diermodellen zou amivantamab dus schade bij de foetus kunnen veroorzaken als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Amivantamab mag niet worden gegeven tijdens de zwangerschap, tenzij men van oordeel is dat het voordeel van behandeling voor de vrouw opweegt tegen mogelijke risico's voor de foetus. Indien de patiënt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zwanger wordt, moet zij op de hoogte worden gebracht van het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Het is niet bekend of amivantamab bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij de mens is bekend dat IgG's tijdens de eerste dagen na de geboorte worden uitgescheiden in de moedermelk, en snel daarna afnemen tot lage concentraties. Risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan tijdens deze korte periode net na de geboorte niet worden uitgesloten, hoewel het aannemelijk is dat IgG's worden afgebroken in het maag-darmkanaal van het kind dat borstvoeding krijgt en niet worden geabsorbeerd. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met amivantamab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over het effect van amivantamab op de vruchtbaarheid bij de mens. Effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet geëvalueerd in dieronderzoek.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rybrevant kan matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zie rubriek 4.8 (bijv. duizeligheid, vermoeidheid, gezichtsvermogen afgenomen). Als patiënten aan de behandeling gerelateerde symptomen ervaren, waaronder bijwerkingen die hun zicht of concentratie- en reactievermogen beïnvloeden, wordt aanbevolen dat ze geen voertuig besturen of machines bedienen tot het effect afneemt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Rybrevant als monotherapie
In de dataset van Rybrevant intraveneuze formulering als monotherapie (N = 380) waren de meest frequent waargenomen bijwerkingen van alle graden: rash (76%), infusiegerelateerde reacties (67%), nageltoxiciteit (47%), hypoalbuminemie (31%), oedeem (26%), vermoeidheid (26%), stomatitis (24%), nausea (23%) en constipatie (23%). Ernstige bijwerkingen waren onder andere: ILD (1,3%), IRR (1,1%) en rash (1,1%). 3% van de patiënten stopte met Rybrevant vanwege bijwerkingen. De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen met de behandeling waren: IRR (1,1%), ILD (0,5%) en nageltoxiciteit (0,5%).

Tabel met bijwerkingen
Tabel 6 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die Rybrevant als monotherapie kregen toegediend.

De gegevens zijn een weergave van de blootstelling aan Rybrevant intraveneuze formulering van 380 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom na falen van op platina gebaseerde chemotherapie. Patiënten kregen amivantamab 1.050 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.400 mg (voor patiënten ≥ 80 kg). De mediane blootstelling aan amivantamab was 4,1 maanden (bereik: 0,0 tot 39,7 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 6: Bijwerkingen bij patiënten die Rybrevant als monotherapie kregen toegediend (N = 380)

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	**Frequentie-categorie**	**Alle graden (%)**	**Graad 3-4 (%)**
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hypoalbuminemie* (zie rubriek 5.1)	Zeer vaak	31	2†
Verminderde eetlust		16	0,5†
Hypocalciëmie		10	0,3†
Hypokaliëmie	Vaak	9	2
Hypomagnesiëmie		8	0
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid*	Zeer vaak	13	0,3†
Oogaandoeningen			
Gezichtsvermogen afgenomen*	Vaak	3	0
Groei van de wimpers*		1	0
Overige oogaandoeningen*		6	0
Keratitis	Soms	0,5	0
Uveïtis		0,3	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Interstitiële longziekte*	Vaak	3	0,5†
Maagdarmstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	11	2†
Stomatitis*		24	0,5†
Nausea		23	0,5†
Constipatie		23	0
Braken		12	0,5†
Buikpijn*	Vaak	9	0,8†
Hemorroïden		3,7	0
Lever- en galaandoeningen			
Alanine-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	15	2
Aspartaat-aminotransferase verhoogd		13	1
Bloed alkalische fosfatase verhoogd		12	0,5†
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash*	Zeer vaak	76	3†
Nageltoxiciteit*		47	2†
Droge huid*		19	0
Pruritus		18	0
Huidulcus	Soms	0,8	0
Toxische epidermale necrolyse		0,3	0,3†
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Myalgie	Zeer vaak	11	0,3†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Oedeem*	Zeer vaak	26	0,8†
Vermoeidheid*		26	0,8†
Pyrexie		11	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak	67	2

* Gegroepeerde termen

† Enkel graad 3-voorvallen

Rybrevant in combinatie met lazertinib

Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel van Rybrevant subcutane formulering consistent met het vastgestelde veiligheidsprofiel van Rybrevant intraveneuze formulering, waarbij de incidentie van toedieningsgerelateerde reacties en VTE's waargenomen met de subcutane formulering lager is in vergelijking met de intraveneuze formulering.

In de dataset van Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib (N = 829), waren de meest voorkomende bijwerkingen van alle graden (≥ 20% van de patiënten) rash (87%), nageltoxiciteit (68%), hypoalbuminemie (49%), hepatotoxiciteit (43%), stomatitis (43%), oedeem (42%), vermoeidheid (34%), paresthesie (29%), diarree (26%), constipatie (25%), droge huid (25%), nausea (24%), pruritus (24%) en verminderde eetlust (23%).

Klinisch relevante verschillen tussen de intraveneuze en de subcutane formuleringen, wanneer gegeven in combinatie met lazertinib, werden waargenomen voor toedieningsgerelateerde reacties (63% voor intraveneus versus 14% voor subcutaan) en VTE (37% voor intraveneus versus 11% voor subcutaan).

Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 14% van de patiënten die Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib kregen, waaronder ILD (4,2%), VTE (2,2%), hepatotoxiciteit (2,2%) en vermoeidheid (1,5%). Zeven procent van de patiënten stopte met de Rybrevant subcutane formulering vanwege bijwerkingen. Bij patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib waren de meest voorkomende bijwerkingen van alle graden (≥ 1% van de patiënten) die leidden tot stopzetting van Rybrevant subcutane formulering ILD (3,7%), rash (1,2%) en nageltoxiciteit (1,0%).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen voor Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) bij gebruik in combinatie met lazertinib zijn samengevat in tabel 7.

De veiligheidsgegevens hieronder weerspiegelen de blootstelling aan Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib bij 829 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, waaronder 421 patiënten in MARIPOSA, 202 patiënten in cohort 1, 5 en 6 van PALOMA-2 en 206 patiënten in de subcutane groep van PALOMA-3. Patiënten kregen Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. De mediane duur van de totale behandeling met amivantamab voor zowel intraveneuze als subcutane formuleringen was 9,1 maanden (bereik: 0,1 tot 31,4 maanden). De mediane behandelduur voor de subcutane formulering was 6,1 maanden (bereik: 0,1 tot 13,2 maanden), terwijl de mediane behandelduur voor de intraveneuze formulering 18,5 maanden was (bereik: 0,2 tot 31,4 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 7: Bijwerkingen voor Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) wanneer toegediend in combinatie met lazertinib (N = 829)

Systeem-/orgaanklasse Bijwerking	**Frequentie-categorie**	**Alle graden (%)**	**Graad 3-4 (%)**
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hypoalbuminemie[*]	Zeer vaak	49	4,6
Verminderde eetlust		23	0,7
Hypocalciëmie		18	1,1
Hypokaliëmie		12	2,7
Hypomagnesiëmie	Vaak	6	0
Zenuwstelselaandoeningen			
Paresthesie[*, a]	Zeer vaak	29	1,2
Duizeligheid[*]		12	0
Oogaandoeningen			
Overige oogaandoeningen[*]	Zeer vaak	19	0,5
Gezichtsvermogen afgenomen[*]	Vaak	3,6	0
Keratitis		1,9	0,2

Groei van de wimpers*		1,8	0
Bloedvataandoeningen			
Veneuze trombo-embolie			
Amivantamab intraveneus*, b	Zeer vaak	37	11
Amivantamab subcutaan*, c	Zeer vaak	11	0,7
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Interstitiële longziekte*	Vaak	3,6	1,7
Maagdarmstelselaandoeningen			
Stomatitis*	Zeer vaak	43	2,2
Diarree		26	1,8
Constipatie		25	0
Nausea		24	0,7
Braken		15	0,5
Buikpijn*	Vaak	9	0,1
Hemorroïden		8	0,1
Lever- en galaandoeningen			
Hepatotoxiciteit*	Zeer vaak	43	7
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash*	Zeer vaak	87	22
Nageltoxiciteit*		68	8
Droge huid*		25	0,7
Pruritus		24	0,4
Huidulcus	Vaak	3,7	0,5
Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom		3,5	0,1
Urticaria		1,6	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Myalgie	Zeer vaak	15	0,5
Spierspasmen		13	0,4
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Oedeem*	Zeer vaak	42	2,4
Vermoeidheid*		34	3,4
Pyrexie		11	0
Injectieplaatsreacties*, c, d	Vaak	6	0
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Infusie-/toedieningsgerelateerde reacties			
Amivantamab intraveneus[b, e]	Zeer vaak	63	6
Amivantamab subcutaan[c, f]	Zeer vaak	14	0,5

* Gegroepeerde termen.

[a] Alleen van toepassing op lazertinib.

[b] Frequentie alleen gebaseerd op studies met intraveneus amivantamab (MARIPOSA [N = 421]).

[c] Frequentie alleen gebaseerd op studies met subcutaan amivantamab (PALOMA-2 cohort 1 en 6 [N = 125], cohort 5 [N = 77] en PALOMA-3 subcutane groep [N = 206]).

[d] Injectieplaatsreacties zijn lokale klachten en verschijnselen geassocieerd met de subcutane toedieningswijze.

[e] Infusiegerelateerde reacties zijn systemische klachten en verschijnselen geassocieerd met intraveneuze infusie van amivantamab.

[f] Toedieningsgerelateerde reacties zijn systemische klachten en verschijnselen geassocieerd met subcutane toediening van amivantamab.

Rybrevant in combinatie met carboplatine en pemetrexed

In de dataset van Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met carboplatine en pemetrexed (N = 444), waren de meest frequent waargenomen bijwerkingen van alle graden (≥ 20% van de patiënten) rash (83%), nageltoxiciteit (57%), neutropenie (56%), vermoeidheid (46%), nausea (44%), stomatitis (42%), oedeem (41%), trombocytopenie (40%), constipatie (39%), hypoalbuminemie (36%), verminderde eetlust (32%), alanine-aminotransferase verhoogd (28%), aspartaataminotransferase verhoogd (24%) en braken (23%).

Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 19% van de patiënten die Rybrevant subcutane formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed kregen, waaronder braken (2,8%), ILD (2,8%), nausea (2,1%), vermoeidheid (2,1%), VTE (2,1%), neutropenie (2,1%), diarree (1,4%) en hypocalciëmie (1,4%). 6% van de patiënten stopte met de Rybrevant subcutane formulering vanwege bijwerkingen. Bij patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed, waren de meest voorkomende bijwerkingen van alle graden (≥ 1% van de patiënten) die leidden tot stopzetting van Rybrevant subcutane formulering ILD (2,8%) en rash (1,4%).

Tabel met bijwerkingen
De bijwerkingen voor Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) bij gebruik in combinatie met carboplatine en pemetrexed zijn samengevat in tabel 8.

De veiligheidsgegevens hieronder weerspiegelen de blootstelling aan Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met carboplatine en pemetrexed bij 444 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, waaronder 151 patiënten in PAPILLON, 130 patiënten in MARIPOSA-2, 20 patiënten in CHRYSALIS en 143 patiënten in cohort 2 en 3b van PALOMA-2. Patiënten kregen Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.
De mediane duur van de totale behandeling met amivantamab voor zowel intraveneuze als subcutane formuleringen was 7,4 maanden (bereik: 0,0 tot 28,1 maanden). De mediane behandelduur voor de subcutane formulering was 6,9 maanden (bereik: 0,0 tot 15,4 maanden), terwijl de mediane behandelduur voor de intraveneuze formulering 7,7 maanden was (bereik: 0,0 tot 28,1 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 8: Bijwerkingen voor Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) wanneer toegediend in combinatie met carboplatine en pemetrexed (N = 444)

Systeem-/orgaanklasse Bijwerking	**Frequentie-categorie**	**Alle graden (%)**	**Graad 3-4 (%)**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Neutropenie	Zeer vaak	56	36
Trombocytopenie		40	13
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hypoalbuminemie*	Zeer vaak	36	5
Verminderde eetlust		32	1,1
Hypokaliëmie		19	7
Hypocalciëmie		14	2,0
Hypomagnesiëmie		11	1,8
Zenuwstelselaandoeningen			
Duizeligheid*	Zeer vaak	10	0,5
Oogaandoeningen			
Overige oogaandoeningen*	Zeer vaak	15	0
Gezichtsvermogen afgenomen*	Vaak	2,9	0
Groei van de wimpers	Soms	0,7	0
Keratitis		0,2	0
Uveïtis		0,2	0
Bloedvataandoeningen			
Veneuze trombo-embolie			
Amivantamab intraveneus*, a	Zeer vaak	14	3,0
Amivantamab subcutaan*, b	Zeer vaak	18	2,8
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Interstitiële longziekte*	Vaak	2,5	1,4
Maagdarmstelselaandoeningen			

Nausea	Zeer vaak	44	1,4
Stomatitis*		42	4,3
Constipatie		39	0,2
Braken		23	2,9
Diarree		19	2,5
Buikpijn*		12	0,5
Hemorroïden	Vaak	8	0,5
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash*	Zeer vaak	83	14
Nageltoxiciteit*		57	4,3
Droge huid*		14	0,2
Pruritus		12	0
Huidulcus	Vaak	3,2	0,7
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Myalgie	Vaak	6	0,5
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid*	Zeer vaak	46	6
Oedeem*		41	1,4
Pyrexie		13	0,2
Injectieplaatsreacties*, b, c	Vaak	3,5	0
Onderzoeken			
Alanine-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	28	4,1
Aspartaataminotransferase verhoogd		24	1,4
Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Vaak	8	0,2
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Infusie-/toedieningsgerelateerde reacties			
Amivantamab intraveneus[a, d]	Zeer vaak	51	3,0
Amivantamab subcutaan[b, e]	Vaak	7	0

* Gegroepeerde termen.

[a] Frequentie alleen gebaseerd op studies met intraveneus amivantamab (CHRYSALIS [N = 20], PAPILLON [N = 151], MARIPOSA-2 [N = 130]).

[b] Frequentie alleen gebaseerd op studies met subcutaan amivantamab (PALOMA-2 cohort 2 en 3B [N = 143]).

[c] Injectieplaatsreacties zijn lokale klachten en verschijnselen geassocieerd met de subcutane toedieningswijze.

[d] Infusiegerelateerde reacties zijn systemische klachten en verschijnselen geassocieerd met intraveneuze infusie van amivantamab.

[e] Toedieningsgerelateerde reacties zijn systemische klachten en verschijnselen geassocieerd met subcutane toediening van amivantamab.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Toedieningsgerelateerde reacties

Toedieningsgerelateerde reacties werden gemeld bij 14% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib en bij 7% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed. De meest voorkomende klachten en verschijnselen van toedieningsgerelateerde reacties zijn dyspneu, overmatig blozen, koorts, koude rillingen, nausea en borstongemak. Bij patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib was de mediane tijd tot het optreden van de eerste toedieningsgerelateerde reacties 1,9 uur (bereik: 0,0 tot 176,5 uur), waarbij de meeste toedieningsgerelateerde reacties (96%) van graad 1 of 2 in ernst waren. Bij patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed, was de mediane tijd tot het optreden van de eerste toedieningsgerelateerde reacties 2,1 uur (bereik: 0,7 tot 3,1 uur), waarbij alle toedieningsgerelateerde reacties van graad 1 of 2 in ernst waren. In PALOMA-3 werden toedieningsgerelateerde reacties gemeld bij 13% van de patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib in vergelijking met 66% bij behandeling met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib.

Injectieplaatsreacties
Injectieplaatsreacties kwamen voor bij 6% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib en bij 3,5% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed. Alle injectieplaatsreacties waren graad 1 of 2 in ernst. Het meest voorkomende symptoom van injectieplaatsreacties was erytheem.

Interstitiële longziekte
Interstitiële longziekte (ILD) of ILD-achtige bijwerkingen zijn zowel gemeld bij het gebruik van amivantamab als met andere EGFR-remmers. ILD werd gemeld bij 3,6% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib, waaronder 2 (0,2%) patiënten met een fatale reactie en 2,5% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met carboplatine en pemetrexed. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van ILD, met inbegrip van door geneesmiddelen veroorzaakte ILD of bestralingspneumonitis, werden uitgesloten van PALOMA-2 en PALOMA-3.

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib
Voorvallen van VTE, waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE), werden gemeld bij 11% van de patiënten die in PALOMA-2 en PALOMA-3 Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib kregen. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, waarbij voorvallen van graad 3 bij 3 (0,7%) patiënten voorkwamen. Bovendien gebruikten 336 (82%) van deze 408 patiënten die Rybrevant subcutane formulering kregen, profylactische anticoagulantia met een direct oraal anticoagulans of laagmoleculairgewicht heparine binnen de eerste vier maanden van de studiebehandeling.

In PALOMA-3, voor de rechtstreekse vergelijking tussen groepen, was de incidentie van VTE-voorvallen 9% voor patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib, tegenover 14% bij behandeling met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib, met vergelijkbare percentages van profylactisch gebruik van anticoagulantia in beide behandelingsgroepen (80% in de subcutane groep vs. 81% in de intraveneuze groep). Voor patiënten die geen profylactische anticoagulantia kregen, was de totale incidentie van VTE-voorvallen 17% voor patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib, waarbij alle VTE-voorvallen werden gemeld als graad 1-2 en ernstige VTE-voorvallen werden gemeld bij 4,8% van deze patiënten, vergeleken met een totale incidentie van 26% bij patiënten behandeld met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib, waarbij VTE-voorvallen van graad 3 en graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 10% en 2,6% van de patiënten, en ernstige VTE-voorvallen werden gemeld bij 10% van deze patiënten.

Huid- en nagelreacties
Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering). Rash kwam voor bij 87% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant in combinatie met lazertinib, wat bij 0,6% van de patiënten leidde tot stopzetting van Rybrevant; en bij 83% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant in combinatie met carboplatine en pemetrexed, wat bij 0,5% van de patiënten leidde tot stopzetting van Rybrevant. Bij de patiënten die werden behandeld met Rybrevant in combinatie met lazertinib waren de meeste gevallen van graad 1 of 2, waarbij graad 3- en graad 4-reacties respectievelijk bij 22% en 0,1% van de patiënten voorkwamen. Bij de patiënten die werden behandeld met Rybrevant in combinatie met carboplatine en pemetrexed waren de meeste gevallen van graad 1 of 2, waarbij bij 14% van de patiënten graad 3-reacties optraden.

Er werd een fase II-studie uitgevoerd bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant in combinatie met lazertinib om het gebruik van profylactische therapie met een oraal antibioticum, een topisch antibioticum op de hoofdhuid, een vochtinbrengende crème op het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en een antisepticum op handen en voeten te beoordelen (zie rubriek 4.2 en 4.4). Er werd een vermindering van de incidentie van dermatologische bijwerkingen van ≥ graad 2 tijdens de eerste 12 weken van de behandeling aangetoond, in vergelijking met de standaard

dermatologische behandeling die in de klinische praktijk wordt gebruikt (38,6% vs. 76,5%; p < 0,0001). Bovendien was er een vermindering van bijwerkingen van ≥ graad 2 met betrekking tot de hoofdhuid in de eerste 12 weken van de behandeling (8,6% vs. 29,4%), in combinatie met een lagere incidentie van dosisverlagingen (7,1% vs. 19,1%), onderbrekingen (15,7% vs. 33,8%) en stopzettingen van de behandeling (1,4% vs. 4,4%) als gevolg van dermatologische bijwerkingen.

Oogaandoeningen
Oogaandoeningen kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering), waaronder keratitis bij 1,9% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant in combinatie met lazertinib en bij 0,2% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant in combinatie met carboplatine en pemetrexed. Andere gemelde bijwerkingen zijn onder andere groei van de wimpers, gezichtsvermogen afgenomen en overige oogaandoeningen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
Er zijn beperkte klinische gegevens over amivantamab bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.1). Er werden over het algemeen geen verschillen in veiligheid gezien tussen patiënten die ≥ 65 jaar waren en patiënten < 65 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem/
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Rybrevant subcutane formulering en er is geen specifiek antidotum voor overdosering bekend. In het geval van een overdosering moet de behandeling met Rybrevant worden stopgezet, moet de patiënt worden gecontroleerd op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en moeten onmiddellijk gepaste algemene ondersteunende maatregelen worden ingesteld totdat de klinische toxiciteit is afgenomen of verdwenen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddel-conjugaten, ATC-code: L01FX18.

Rybrevant subcutane formulering bevat recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 werkt lokaal en tijdelijk om hyaluronan ((HA), een natuurlijk voorkomend glycoaminoglycaan dat overal in het lichaam voorkomt) in de extracellulaire matrix van de subcutane ruimte af te breken door de koppeling tussen de twee suikers (N-acetylglucosamine en glucuronzuur), waaruit HA bestaat, te splitsen.

Werkingsmechanisme

Amivantamab is een op volledig humaan IgG1 gebaseerd bispecifiek antilichaam, laag in fucose, tegen EGFR-MET, met een immuuncel-aansturende activiteit die is gericht tegen tumoren met activerende EGFR-mutaties zoals exon 19-deleties, exon 21-L858R-substituties en exon 20-insertiemutaties. Amivantamab bindt aan de extracellulaire domeinen van EGFR en MET.

Amivantamab verstoort de signaalfuncties van EGFR en MET door het blokkeren van de ligandbinding en het bevorderen van de afbraak van EGFR en MET, waardoor groei en progressie van de tumor worden voorkomen. De aanwezigheid van EGFR en MET op het oppervlak van tumorcellen maakt het ook mogelijk dat deze cellen doelwit worden voor afbraak door immuun-effectorcellen, zoals 'natural killer'-cellen en macrofagen, respectievelijk door middel van het mechanisme van antilichaam-afhankelijke cytotoxiciteit (ADCC) en dat van trogocytose.

Farmacodynamische effecten

Na de eerste volledige dosis van de Rybrevant subcutane formulering daalden de gemiddelde serumconcentraties van EGFR en MET aanzienlijk en bleven deze voor alle bestudeerde doses onderdrukt tijdens de duur van de behandeling.

Albumine
Rybrevant subcutane formulering verlaagde de albumineconcentratie in serum, een farmacodynamisch effect van MET-remming, vooral gedurende de eerste 8 weken (zie rubriek 4.8); vervolgens stabiliseerde de albumineconcentratie zich gedurende de rest van de behandeling met amivantamab.

Klinische ervaring met Rybrevant subcutane formulering

De werkzaamheid van de Rybrevant subcutane formulering bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR-mutaties is gebaseerd op het bereiken van een niet-inferieure PK-blootstelling ten opzichte van intraveneuze amivantamab in de niet-inferioriteitsstudie PALOMA-3 (zie rubriek 5.2). De studie toonde de niet-inferieure werkzaamheid aan van subcutane amivantamab ten opzichte van intraveneuze amivantamab in combinatie met lazertinib bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR-mutaties bij wie de ziekte progressie vertoonde tijdens of na behandeling met osimertinib en op platina gebaseerde chemotherapie.

Klinische ervaring met Rybrevant intraveneuze formulering

Eerder onbehandelde NSCLC met EGFR-mutaties bestaande uit exon 19-deleties of exon 21-L858R-substitutiemutaties (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) is een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase III-studie met actieve controle waarin de werkzaamheid en veiligheid van Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib worden beoordeeld in vergelijking met osimertinib als monotherapie bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR-mutaties die niet in aanmerking komen voor een curatieve behandeling. Patiëntmonsters moesten een van de twee veel voorkomende EGFR-mutaties hebben (exon 19-deletie of exon 21-L858R-substitutiemutatie), zoals geïdentificeerd aan de hand van lokale tests. Tumorweefsel (94%) en/of plasmamonsters (6%) van alle patiënten werden lokaal getest om de EGFR-exon 19-deletie en/of -exon 21-L858R-substitutiemutatiestatus te bepalen, bij 65% van de patiënten met gebruikmaking van de polymerasekettingreactie (PCR) en bij 35% met *next generation sequencing* (NGS).

In totaal werden 1.074 patiënten gerandomiseerd (2:2:1) voor het krijgen van Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib, osimertinib als monotherapie, of lazertinib als monotherapie, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Rybrevant intraveneuze formulering werd gedurende 4 weken eenmaal per week intraveneus toegediend in een dosis van 1.050 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.400 mg (voor patiënten ≥ 80 kg), daarna vanaf week 5 elke 2 weken. Lazertinib werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 240 mg. Osimertinib werd eenmaal daags oraal toegediend in

een dosis van 80 mg. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van EGFR-mutatietype (exon 19-deletie of exon 21-L858R), ras (Aziatisch of niet-Aziatisch) en voorgeschiedenis van hersenmetastase (ja of nee).

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang waren evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 63 (bereik: 25-88) jaar met 45% van de patiënten ≥ 65 jaar, 62% was vrouw en 59% was Aziatisch en 38% was blank. De Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performantiestatus op *baseline* was 0 (34%) of 1 (66%); 69% had nooit gerookt; 41% had eerdere hersenmetastasen; en 90% had stadium IV-kanker bij de initiële diagnose. Met betrekking tot de EGFR-mutatiestatus waren 60% exon 19-deleties en 40% exon 21-L858R-substitutiemutaties.

Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib toonde een statistisch significante verbetering van de progressievrije overleving (PFS) volgens BICR-beoordeling.

De eindanalyse van de OS toonde een statistisch significante verbetering in OS voor Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib in vergelijking met de OS voor osimertinib (zie tabel 9 en figuur 2).

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten in MARIPOSA

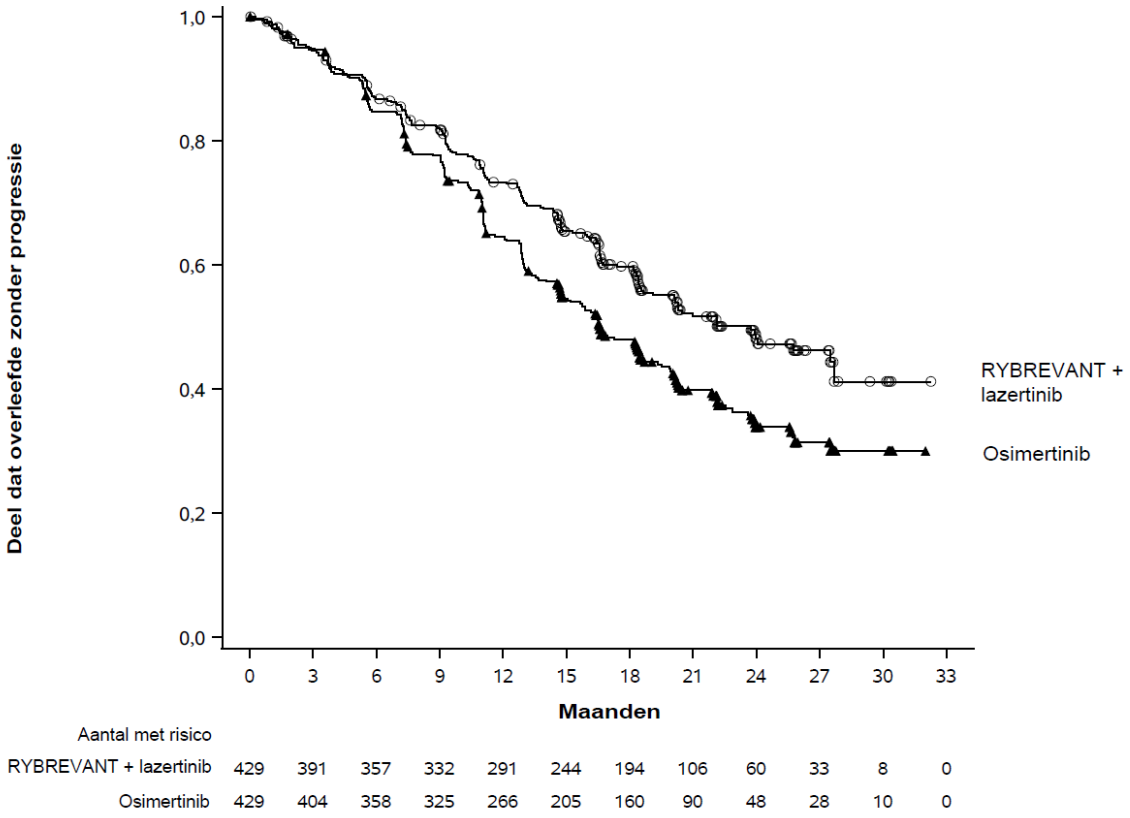
	Rybrevant intraveneuze formulering + lazertinib (N = 429)	**Osimertinib (N = 429)**
Progressievrije overleving (PFS)[a]		
Aantal voorvallen	192 (45%)	252 (59%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Hazard ratio (95%-BI); p-waarde	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Algehele overleving (OS)		
Aantal voorvallen	173 (40%)	217 (51%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
Hazard ratio (95%-BI); p-waarde	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,0048	
Objectief responspercentage (ORR)[a,b]		
ORR % (95%-BI)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)
Responsduur (DOR)[a,b]		
Mediaan, maanden (95%-BI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling; BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet te schatten (*not estimable*).
PFS-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 11 augustus 2023 met een mediane *follow-up* van 22,0 maanden. DOR- en ORR-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 13 mei 2024 met een mediane *follow-up* van 31,3 maanden. OS-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 04 december 2024 met een mediane *follow-up* van 37,8 maanden.

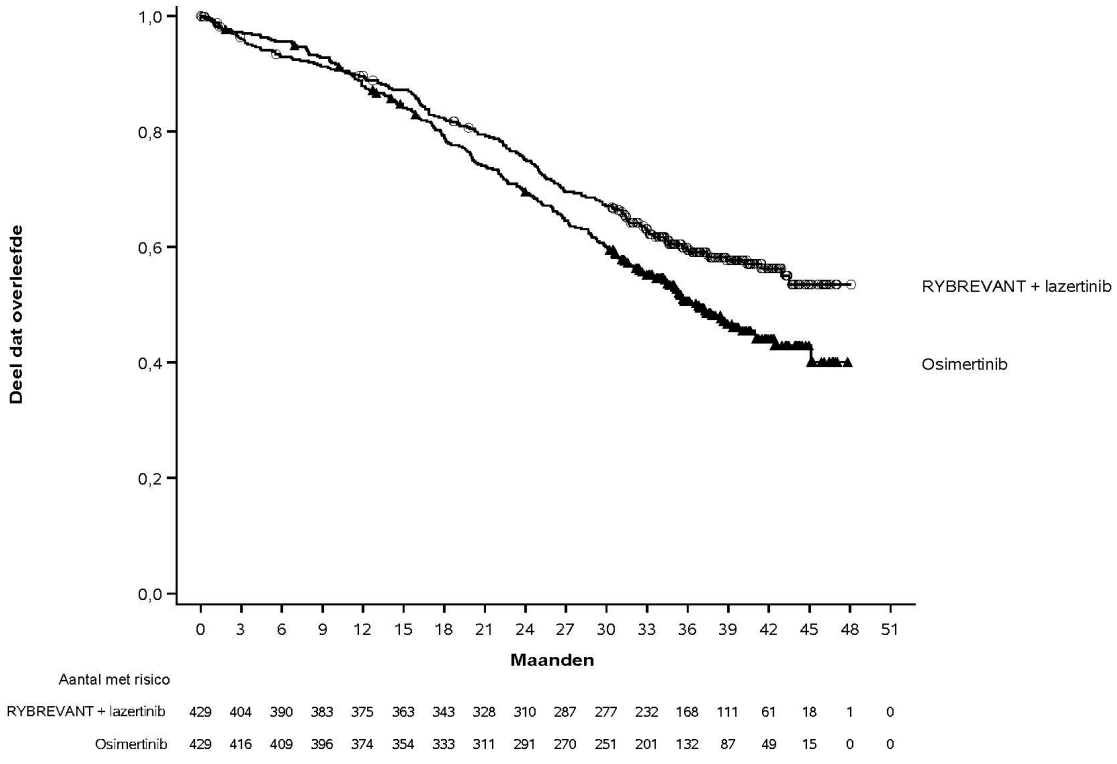
[a] BICR volgens RECIST v1.1.

[b] Gebaseerd op bevestigde responders.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van de PFS bij eerder onbehandelde NSCLC-patiënten, volgens BICR-oordeel



Figuur 2: Kaplan-Meier curve van de OS bij eerder onbehandelde NSCLC-patiënten



Intracraniële ORR en DOR volgens BICR waren vooraf gespecificeerde eindpunten in MARIPOSA. In de subgroep van patiënten met intracraniële laesies op *baseline* toonde de combinatie van Rybrevant intraveneuze formulering en lazertinib een vergelijkbare intracraniële ORR als de controle. Per protocol kregen alle patiënten in MARIPOSA seriële MRI's van de hersenen om de intracraniële respons en de duur te beoordelen. De resultaten staan samengevat in tabel 10.

Tabel 10: Intracraniële ORR en DOR volgens BICR-oordeel bij proefpersonen met intracraniële laesies op baseline - MARIPOSA

	Rybrevant intraveneuze formulering + lazertinib (N = 180)	**Osimertinib (N = 186)**
Beoordeling van de intracraniële tumorrespons		
Intracraniële ORR (CR + PR), % (95%-BI)	78% (71%; 84%)	77% (71%; 83%)
Complete response	64%	59%
Intracraniële DOR		
Aantal responders	140	144
Mediaan, maanden (95%-BI)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

BI = betrouwbaarheidsinterval
NE = niet te schatten (*not estimable*)
Resultaten van intracraniële ORR en DOR zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 04 december 2024, met een mediane *follow-up* van 37,8 maanden.

Eerder behandelde NSCLC met EGFR-mutaties bestaande uit exon 19-deleties of exon 21-L858R-substitutie (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 is een gerandomiseerde (2:2:1) open-label, multicenter fase III-studie bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR-mutaties bestaande uit exon 19-deleties of exon 21-L858R-substituties (mutatietests kunnen tijdens of na de diagnose van lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte zijn uitgevoerd. Als de EGFR-mutatiestatus eerder werd vastgesteld, hoefden de tests bij opname in de studie niet te worden herhaald) na falen van eerdere therapie waaronder een EGFR-tyrosinekinaseremmer (TKI) van de derde generatie. In totaal werden 657 patiënten in de studie gerandomiseerd, van wie er 263 carboplatine en pemetrexed (CP) kregen en 131 die Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed (Rybrevant intraveneuze formulering-CP) kregen. Daarnaast werden er 263 patiënten gerandomiseerd voor het krijgen van Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib, carboplatine en pemetrexed in een afzonderlijke arm van de studie. Rybrevant intraveneuze formulering werd intraveneus toegediend in een dosis van 1.400 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.750 mg (voor patiënten ≥ 80 kg) eenmaal per week gedurende 4 weken, daarna iedere 3 weken in een dosis van 1.750 mg (voor patiënten < 80 kg) of 2.100 mg (voor patiënten ≥ 80 kg), te beginnen in week 7 tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Carboplatine werd eenmaal per 3 weken intraveneus toegediend met een *area under the concentration*-tijdcurve van 5 mg/ml per minuut (AUC 5) gedurende maximaal 12 weken. Pemetrexed werd eenmaal per 3 weken intraveneus toegediend met 500 mg/m^2 tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Patiënten werden gestratificeerd naar osimertinib-therapielijn (eerste of tweede lijn), eerdere hersenmetastasen (ja of nee) en Aziatische afkomst (ja of nee).

Van de 394 patiënten gerandomiseerd naar de Rybrevant intraveneuze formulering-CP-arm of de CP-arm was de mediane leeftijd 62 jaar (bereik: 31-85), waarbij 38% van de patiënten ≥ 65 jaar was; 60% was vrouw; en 48% was Aziatisch en 46% was blank. De *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performantiestatus op *baseline* was 0 (40%) of 1 (60%); 66% had nooit gerookt; 45% had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen en 92% had bij de eerste diagnose stadium IV-kanker.

Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed toonde een statistisch significante verbetering in progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) vergeleken met carboplatine en pemetrexed, met een HR van 0,48 (95%-BI: 0,36; 0,64; p < 0,0001). Ten tijde van de tweede interim-analyse voor de algehele overleving (*overall survival*, OS), met een

mediane *follow-up* van ongeveer 18,6 maanden voor Rybrevant intraveneuze formulering-CP en ongeveer 17,8 maanden voor CP, was de OS HR 0,73 (95%-BI: 0,54; 0,99; p = 0,0386). Dit was statistisch niet significant (getest op een vooraf gespecificeerd significantieniveau van 0,0142).

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 11.

Tabel 11: Werkzaamheidsresultaten in MARIPOSA-2

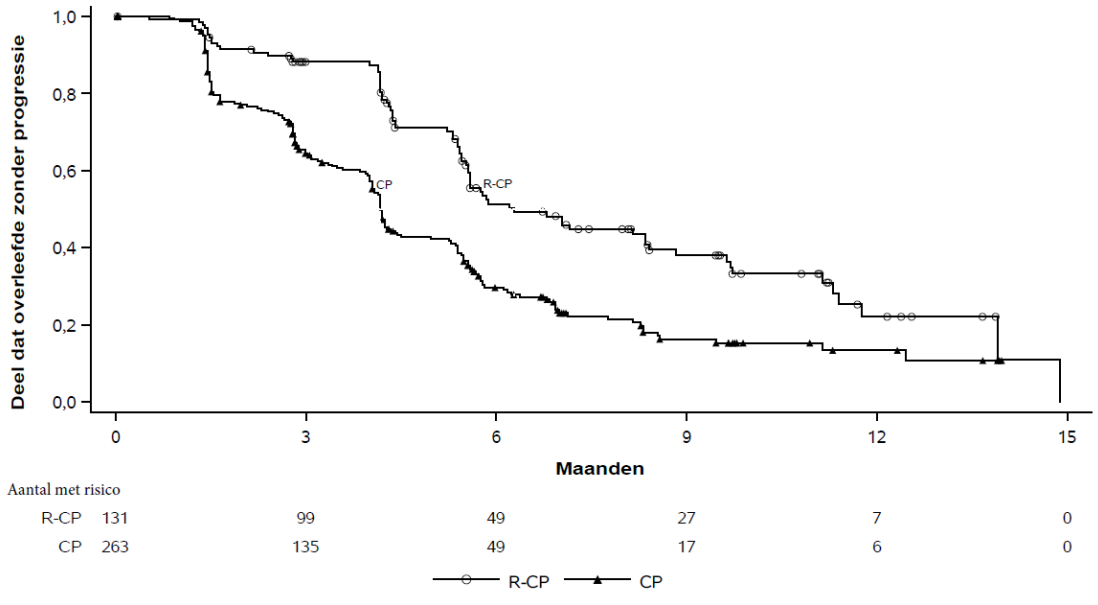
	Rybrevant intraveneuze formulering+ carboplatine+ pemetrexed (N = 131)	**carboplatine+ pemetrexed (N = 263)**
Progressievrije overleving (PFS)[a]		
Aantal voorvallen (%)	74 (57)	171 (65)
Mediaan, maanden (95%-BI)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (95%-BI); p-waarde	0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001	
Algehele overleving (OS)		
Aantal voorvallen (%)	65 (50)	143 (54)
Mediaan, maanden (95%-BI)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (95%-BI); p-waarde[b]	0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386	
Objectief responspercentage[a]		
ORR, % (95%-BI)	64% (55%; 72%)	36% (30%; 42%)
Odds ratio (95%-BI); p-waarde	3,10 (2,00; 4,80); p < 0,0001	
Responsduur (DOR)[a]		
Mediaan, maanden (95%-BI)	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Patiënten met DOR ≥ 6 maanden	31,9%	20,0%

BI = Betrouwbaarheidsinterval
NE = niet te schatten (*not estimable*)
PFS-, DOR- en ORR-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 10 juli 2023 toen de hypothese werd getest en de definitieve analyse voor deze eindpunten werd uitgevoerd. OS-resultaten zijn afkomstig van de gegevens-*cut-off* op 26 april 2024 uit de tweede interim-analyse voor OS.

[a] Naar oordeel BICR

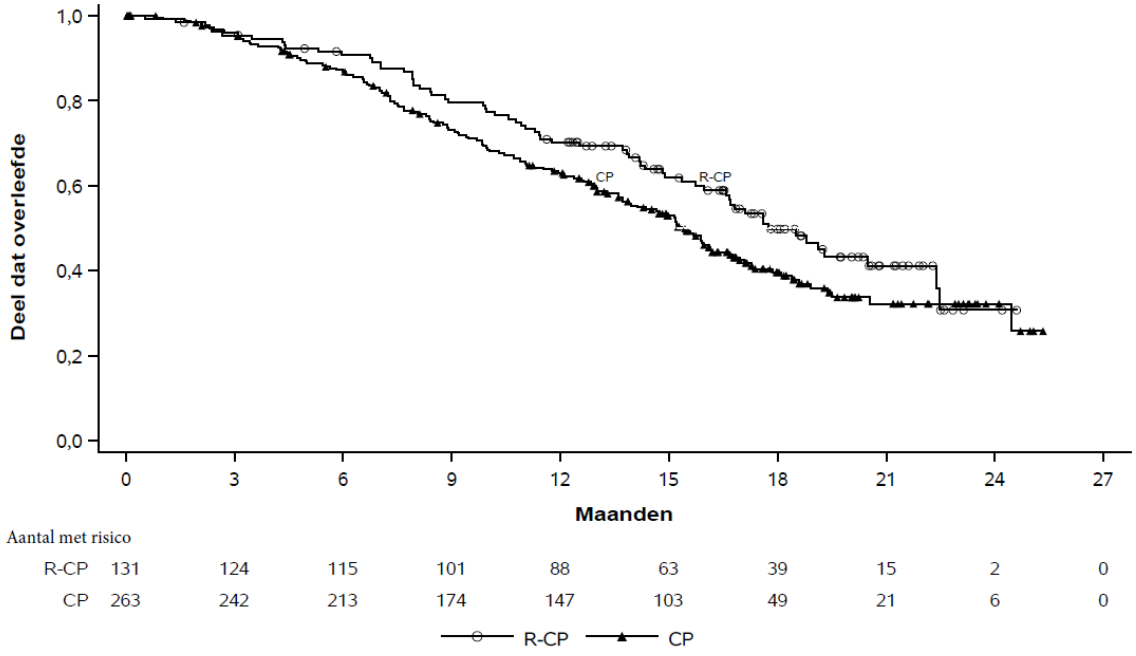
[b] De p-waarde werd vergeleken met een tweezijdig significantieniveau van 0,0142. De OS-resultaten zijn dus niet significant vanaf de tweede interim-analyse.

Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van de PFS bij eerder behandelde patiënten met NSCLC verdeeld naar BICR-oordeel



Het voordeel in PFS met Rybrevant intraveneuze formulering-CP in vergelijking met CP was consistent over alle van tevoren gedefinieerde geanalyseerde subgroepen, waaronder etniciteit, leeftijd, gender, voorgeschiedenis van roken, en status van CZS-metastasen bij opname in de studie.

Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van de OS bij eerder behandelde patiënten met NSCLC



Gegevens over werkzaamheid op intracraniële metastasen
Patiënten met asymptomatische of eerder behandelde en stabiele intracraniële metastasen kwamen in aanmerking voor randomisatie in MARIPOSA-2. Behandeling met Rybrevant intraveneuze formulering-CP ging gepaard met een numerieke toename van intracraniële ORR (23,3% voor Rybrevant intraveneuze formulering-CP versus 16,7% voor CP, *odds ratio* 1,52; 95%-BI (0,51; 4,50)), en intracraniële DOR (13,3 maanden; 95%-BI (1,4; niet te schatten [*not estimable*, NE]) in de Rybrevant intraveneuze formulering-CP-arm tegenover 2,2 maanden; 95%-BI (1,4; NE) in de CP-arm). De mediane *follow-up* voor Rybrevant intraveneuze formulering-CP was ongeveer 18,6 maanden.

Niet eerder behandeld niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met insertiemutaties in het exon 20-gen (PAPILLON)

PAPILLON is een gerandomiseerde, openlabel, multicenter fase III-studie waarin behandeling met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed wordt vergeleken met alleen chemotherapie (carboplatine en pemetrexed) bij patiënten met behandelingsnaïeve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van EGFR. Monsters van tumorweefsel (92,2%) en/of plasma (7,8%) werden voor alle 308 patiënten lokaal getest om de insertiemutatiestatus in het exon 20-gen van EGFR te bepalen, met behulp van *next generation sequencing* (NGS) bij 55,5% van de patiënten en/of met een polymerasekettingreactie (PCR) bij 44,5% van de patiënten. Er werden ook centrale tests uitgevoerd met gebruikmaking van de AmoyDx® LC10 weefseltest, de Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test, en de Guardant 360® CDx plasmatest.

Patiënten met hersenmetastasen bij screening kwamen in aanmerking voor deelname zodra ze definitief werden behandeld, klinisch stabiel en asymptomatisch waren, en gedurende minimaal 2 weken vóór de randomisatie niet waren behandeld met corticosteroïden.

Rybrevant intraveneuze formulering werd intraveneus toegediend in een dosis van 1.400 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.750 mg (voor patiënten ≥ 80 kg) eenmaal per week gedurende 4 weken, daarna

elke 3 weken met een dosis van 1.750 mg (voor patiënten < 80 kg) of 2.100 mg (voor patiënten ≥ 80 kg), te beginnen in week 7 tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Carboplatine werd eenmaal per 3 weken intraveneus toegediend met een oppervlak onder de concentratie-tijdcurve van 5 mg/ml per minuut (AUC 5), gedurende maximaal 12 weken. Pemetrexed werd eenmaal per 3 weken intraveneus toegediend met 500 mg/m^2 tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Randomisatie werd gestratificeerd naar ECOG-performantiestatus (0 of 1) en eerdere hersenmetastasen (ja of nee). Aan patiënten gerandomiseerd naar de arm met carboplatine en pemetrexed bij wie ziekteprogressie was bevestigd, werd toegestaan om over te stappen op het krijgen van Rybrevant intraveneuze formulering monotherapie.

In totaal werden er 308 proefpersonen gerandomiseerd (1:1) naar Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed (N = 153) of naar carboplatine en pemetrexed (N = 155). De mediane leeftijd was 62 (bereik: 27 tot 92) jaar, waarbij 39% van de proefpersonen ≥ 65 jaar was; 58% was vrouw en 61% was Aziatisch en 36% blank. De *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performantiestatus bij aanvang was 0 (35%) of 1 (64%); 58% had nooit gerookt; 23% had een voorgeschiedenis van hersenmetastase en 84% had bij de eerste diagnose stadium IV-kanker.

Het primaire eindpunt van PAPILLON was progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS), zoals beoordeeld door BICR. De mediane *follow-up* was 14,9 (bereik: 0,3 tot 27,0) maanden.

De resultaten voor de werkzaamheid staan samengevat in tabel 12.

Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten in PAPILLON

	Rybrevant intraveneuze formulering+ carboplatine+ pemetrexed (N = 153)	**carboplatine+ pemetrexed (N = 155)**
Progressievrije overleving (PFS)[a]		
Aantal voorvallen	84 (55%)	132 (85%)
Mediaan, maanden (95%-BI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95%-BI); p-waarde	0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001	
Objectief responspercentage[a, b]		
ORR, % (95%-BI)	73% (65%; 80%)	47% (39%; 56%)
Odds ratio (95%-BI); p-waarde	3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001	
Complete respons	3,9%	0,7%
Partiële respons	69%	47%
Algehele overleving (OS)[c]		
Aantal voorvallen	40	52
Mediane OS, maanden (95%-BI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95%-BI); p-waarde	0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825	

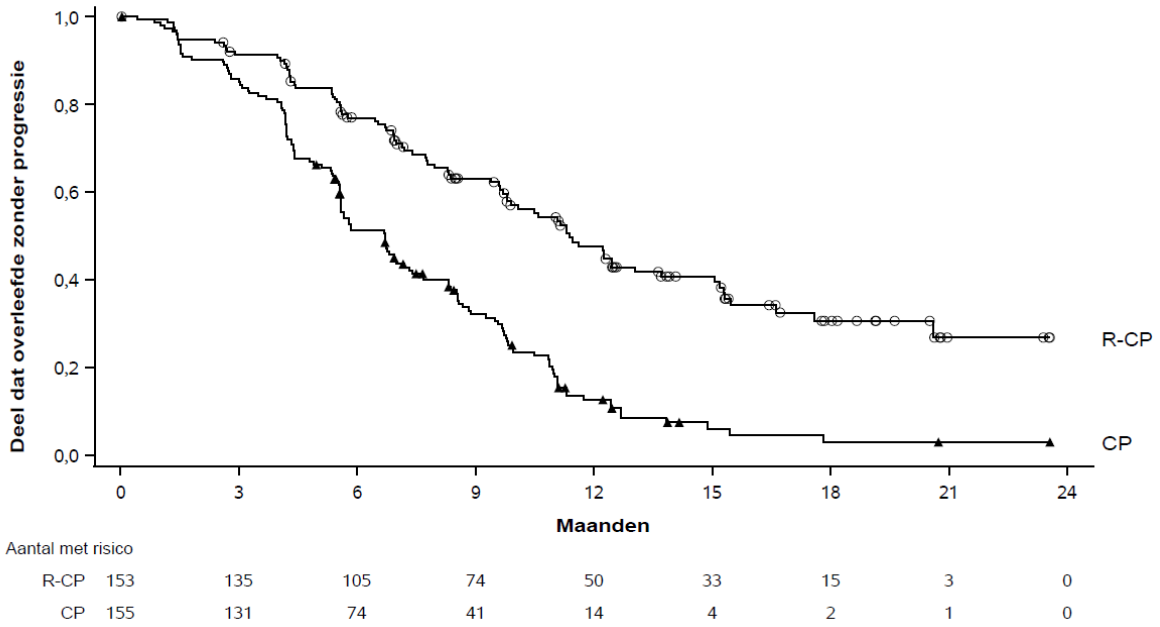
BI = betrouwbaarheidsinterval
NE = niet te schatten (*not estimable*)

[a] Geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling met RECIST v1.1

[b] Op basis van Kaplan-Meier-schatting.

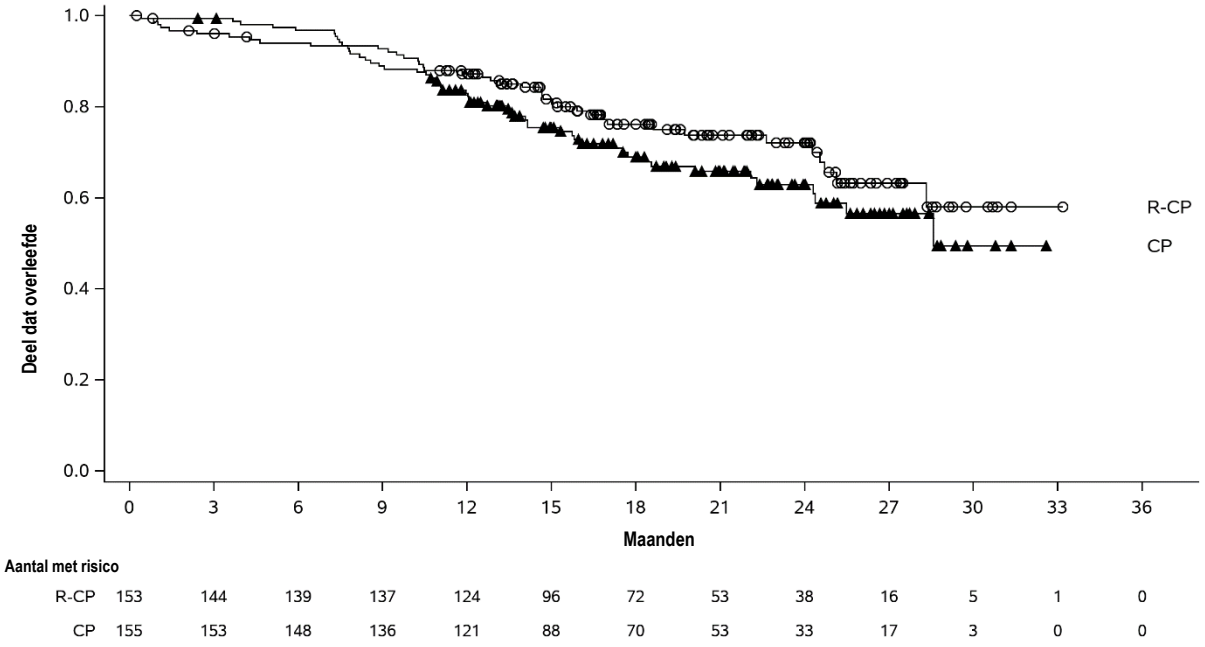
[c] Op basis van de resultaten van een geactualiseerde OS met mediane *follow-up* van 20,9 maanden. De analyse van de OS werd niet gecorrigeerd voor de potentiële verwarring door de effecten van *cross-over* (78 [50,3%] patiënten in de arm met carboplatine + pemetrexed die vervolgens een behandeling kregen met Rybrevant intraveneuze formulering monotherapie).

Figuur 5: Kaplan-Meier-curve van de PFS bij niet eerder behandelde patiënten met NSCLC verdeeld naar BICR-oordeel



Het voordeel voor de PFS met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met carboplatine en pemetrexed in vergelijking met carboplatine en pemetrexed was consistent voor alle van tevoren gedefinieerde subgroepen: hersenmetastasen bij start van de studie (ja of nee), leeftijd (< 65 of ≥ 65), geslacht (man of vrouw), ras (Aziatisch of niet-Aziatisch), gewicht (< 80 kg of ≥ 80 kg), ECOG-performantiestatus (0 of 1) en voorgeschiedenis van roken (ja of nee).

Figuur 6: Kaplan-Meier-curve van de OS bij niet eerder behandelde patiënten met NSCLC



Eerder behandeld niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met insertiemutaties in het exon 20-gen (CHRYSALIS)

CHRYSALIS is een multicenter open-label-studie met meerdere cohorten, uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van Rybrevant intraveneuze formulering vast te stellen bij patiënten met

lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC. De werkzaamheid werd geëvalueerd bij 114 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC die EGFR-exon 20-insertiemutaties hadden, bij wie de ziekte progressie vertoonde tijdens of na chemotherapie gebaseerd op platina, en die een mediane *follow-up*-tijd hadden van 12,5 maanden. Tumorweefsel (93%) en/of plasmamonsters (10%) van alle patiënten werden lokaal getest om een EGFR-exon 20-insertiemutatiestatus vast te stellen met behulp van *next generation sequencing* (NGS) bij 46% van de patiënten, en/of een polymerasekettingreactie (*polymerase chain reaction*, PCR) bij 41% van de patiënten; bij 4% werd de methode niet gemeld. Patiënten met onbehandelde hersenmetastasen of een geschiedenis van ILD die behandeld moest worden met langwerkende steroïden of andere immunosuppressieve medicatie in de afgelopen 2 jaar, mochten niet deelnemen aan de studie. Rybrevant intraveneuze formulering werd intraveneus toegediend in een dosis van 1.050 mg voor patiënten van < 80 kg of 1.400 mg voor patiënten van ≥ 80 kg, eenmaal per week gedurende 4 weken, vervolgens elke 2 weken, te beginnen in week 5, totdat er verlies optrad van klinisch voordeel of tot onaanvaardbare toxiciteit. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het door de onderzoeker beoordeelde algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR), gedefinieerd als bevestigde complete respons (CR) of partiële respons (PR), gebaseerd op RECIST v1.1. Bovendien werd het primaire eindpunt beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (*blinded independent central review*, BICR). Een van de secundaire eindpunten voor werkzaamheid was responsduur (*duration of response*, DOR).

De mediane leeftijd was 62 jaar (bereik: 36–84), waarbij 41% van de patiënten ≥ 65 jaar was; 61% was vrouw; en 52% was Aziatisch en 37% was blank. Het mediane aantal eerdere therapieën was 2 (bereik: 1 tot 7 therapieën). Op *baseline* had 29% een ECOG-performantiestatus van 0 en 70% had een ECOG-performantiestatus van 1; 57% had nooit gerookt; 100% had stadium IV-kanker; en 25% had eerdere behandeling gekregen voor hersenmetastasen. Inserties in exon 20 werden waargenomen bij 8 verschillende varianten; de meest voorkomende varianten waren A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) en N771 (11%).

De resultaten voor de werkzaamheid staan samengevat in tabel 13.

Tabel 13: Werkzaamheidsresultaten in CHRYSALIS

	Beoordeling door de onderzoeker (N = 114)
Algehele responspercentage[a, b] (95%-BI)	37% (28%; 46%)
Complete respons	0%
Partiële respons	37%
Responsduur (DOR)	
Mediaan[c] (95%-BI), maanden	12,5 (6,5; 16,1)
Patiënten met DOR ≥ 6 maanden	64%

BI = Betrouwbaarheidsinterval

[a] Bevestigde respons

[b] De resultaten van ORR en DOR bij beoordeling door de onderzoeker waren consistent met de resultaten die waren gemeld bij beoordeling door de BICR; bij beoordeling door de BICR was de ORR 43% (34%; 53%), met een CR-percentage van 3% en een PR-percentage van 40%, de mediane DOR bij beoordeling door de BICR was 10,8 maanden (95%-BI: 6,9; 15,0) en het percentage patiënten met een DOR ≥ 6 maanden was bij beoordeling door de BICR 55%.

[c] Op basis van Kaplan-Meier-schatting.

Bij bestudeerde mutatiesubtypes werd antitumoractiviteit waargenomen.

Immunogeniciteit

Antilichamen tegen geneesmiddelen (*anti-drug antibodies*, ADA) werden zelden waargenomen na behandeling met Rybrevant subcutane formulering. Er werd geen bewijs waargenomen van effect van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid. Onder de 741 deelnemers die Rybrevant subcutane formulering als monotherapie of als onderdeel van combinatietherapie kregen, waren 66 deelnemers (9%) positief voor antilichamen tegen rHuPH20 die na het begin van de behandeling waren ontstaan. De immunogeniciteit tegen rHuPH20 die bij deze deelnemers werd waargenomen, had geen invloed op de farmacokinetiek van amivantamab.

Ouderen

Er werd in het algemeen geen verschil in doeltreffendheid waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en patiënten < 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rybrevant in alle subgroepen van pediatrische patiënten met NSCLC (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening is het geometrisch gemiddelde (%CV) van de biologische beschikbaarheid van amivantamab 66,6% (14,9%) met een mediane tijd tot het bereiken van de maximale concentratie van 3 dagen, op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters voor deelnemers die subcutane toediening kregen in de populatie-PK-analyse.

Voor het subcutane doseringsschema om de 2 weken was de geometrisch gemiddelde (%CV) maximale dalconcentratie van amivantamab na de 4e wekelijkse dosis 335 µg/ml (32,7%). De gemiddelde $AUC_{1\ week}$ steeg 3,5 maal vanaf de eerste dosis tot dag 1 van cyclus 2. De maximale dalconcentratie van amivantamab na subcutane toediening als monotherapie en in combinatie met lazertinib wordt gewoonlijk waargenomen aan het einde van de wekelijkse dosering (dag 1 van cyclus 2). De *steady-state*-concentratie van amivantamab wordt ongeveer bereikt in week 13. De geometrisch gemiddelde (%CV) *steady-state*-dalconcentratie van amivantamab op dag 1 van cyclus 4 was 206 µg/ml (39,1%).

Tabel 14 toont de waargenomen geometrisch gemiddelde (%CV) maximale dalconcentraties (C_{dal} op dag 1 van cyclus 2) en het gebied onder de concentratie-tijdcurve ($AUC_{dag\ 1\text{-}15}$) van cyclus 2 na de aanbevolen doses amivantamab subcutaan en intraveneus toegediend bij patiënten met NSCLC. Deze PK-eindpunten vormden de basis voor het aantonen van niet-inferioriteit die de overbrugging van intraveneus naar subcutaan ondersteunt.

Tabel 14: Samenvatting van serumfarmacokinetische parameters van amivantamab bij patiënten met NSCLC (PALOMA-3-studie)

Parameter	**Rybrevant subcutane formulering 1.600 mg (2.240 mg voor lichaamsgewicht ≥ 80 kg)**	**Rybrevant intraveneuze formulering 1.050 mg (1.400 mg voor lichaamsgewicht ≥ 80 kg)**
	Geometrisch gemiddelde (%CV)	
C_{dal} (µg/ml) op dag 1 van cyclus 2	335 (32,7%)	293 (31,7%)
$AUC_{(Dag1\text{-}15)}$ (µg/ml) van cyclus 2	135.861 (30,7%)	131.704 (24,0%)

Voor het subcutane doseringsschema om de 3 weken was de geometrisch gemiddelde (%CV) maximale dalconcentratie van amivantamab na de 3e wekelijkse dosis 438 µg/ml (26,6%). De geometrisch gemiddelde (%CV) *steady-state*-dalconcentratie van amivantamab was 208 µg/ml (35,6%).

Voor het subcutane doseringsschema om de 4 weken was de geometrisch gemiddelde (%CV) maximale dalconcentratie van amivantamab na de 4e wekelijkse dosis 350 µg/ml (30,5%). De

geometrisch gemiddelde (%CV) *steady-state*-dalconcentratie van amivantamab was 131 µg/ml (55,9%).

Distributie

Op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters voor deelnemers die subcutane toediening kregen in de populatie-PK-analyse is het geometrisch gemiddelde (%CV) totale verdelingsvolume voor subcutaan toegediende amivantamab 5,69 l (23,8%).

Eliminatie

Op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters voor deelnemers die subcutane toediening kregen in de populatie-PK-analyse is de geschatte geometrisch gemiddelde (%CV) lineaire klaring (CL) en de terminale halfwaardetijd geassocieerd met de lineaire klaring respectievelijk 0,224 l/dag (26,0%) en 18,8 dagen (34,3%).

Bijzondere populaties

Ouderen
Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van amivantamab op basis van leeftijd (21-88 jaar).

Nierinsufficiëntie
Er werden geen klinisch betekenisvolle effecten waargenomen op de farmacokinetiek van amivantamab bij patiënten met lichte (60 ≤ creatinineklaring [CrCl] < 90 ml/min), matige (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) of ernstige (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) nierinsufficiëntie. Gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn beperkt (n = 1), maar er zijn geen aanwijzingen dat het bij deze patiënten nodig is om de dosis aan te passen. Het effect van terminale nierziekte (CrCl < 15 ml/min) op de farmacokinetiek van amivantamab is onbekend.

Leverinsufficiëntie
Het is onwaarschijnlijk dat veranderingen in de leverfunctie enig effect hebben op de eliminatie van amivantamab, aangezien op IgG1 gebaseerde moleculen zoals amivantamab niet via de lever worden gemetaboliseerd.

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van amivantamab bij patiënten met lichte ([totaalbilirubine ≤ ULN en ASAT > ULN] of [ULN < totaalbilirubine ≤ 1,5 x ULN]) of matige (1,5 × ULN < totaalbilirubine ≤ 3 × ULN en elke ASAT-waarde) leverinsufficiëntie. Gegevens bij patiënten met matige leverinsufficiëntie zijn beperkt (n = 1), maar er zijn geen aanwijzingen dat het bij deze patiënten nodig is om de dosis aan te passen. Het effect van ernstige (totaalbilirubine > 3 maal ULN) leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van amivantamab is onbekend.

Pediatrische patiënten
De PK van amivantamab werd niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van amivantamab te bepalen. Standaard genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsstudies zijn in het algemeen niet van toepassing op biologische geneesmiddelen, aangezien grote eiwitten niet de cellen in kunnen diffunderen en geen interactie kunnen aangaan met DNA of chromosomaal materiaal.

Reproductietoxicologie

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de effecten op de reproductie en foetale ontwikkeling te evalueren, maar op basis van het werkingsmechanisme kan amivantamab schade aan de foetus of afwijkingen in de ontwikkeling veroorzaken. Zoals gemeld in de literatuur kan vermindering, eliminatie of verstoring van embryo-foetale of maternale EGFR-signalering implantatie verhinderen, verlies van embryo of foetus veroorzaken tijdens diverse stadia van de zwangerschap (via effecten op de ontwikkeling van de placenta), ontwikkelingsafwijkingen veroorzaken in meerdere organen of vroegtijdig overlijden veroorzaken bij foetussen die levend ter wereld kwamen. Op dezelfde wijze was *knock-out* van MET of de eraan bindende hepatocytengroeifactor (HGF) embryoletaal als gevolg van ernstige defecten in de ontwikkeling van de placenta, en foetussen vertoonden defecten in spierontwikkeling in meerdere organen. Het is bekend dat humaan IgG1 de placenta passeert. Daarom kan amivantamab van de moeder naar de ontwikkelende foetus worden doorgegeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20)
EDTA-dinatriumzout-dihydraat
IJsazijn
L-methionine
Polysorbaat 80 (E433)
Natriumacetaat-trihydraat
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Niet-geopende injectieflacon
2 jaar

Bereide spuit
Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond tot 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, gevolgd door maximaal 24 uur bij 15 °C tot 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product meteen gebruikt worden, tenzij de methode van dosisbereiding het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet meteen gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na bereiding van de spuit, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml oplossing in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeerstop, aluminium afsluiting en een flip-offdop, met daarin 1.600 mg amivantamab. Verpakking met 1 injectieflacon.

14 ml oplossing in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeerstop, aluminium afsluiting en een flip-offdop, met daarin 2.240 mg amivantamab. Verpakking met 1 injectieflacon.

15 ml oplossing in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeerstop, aluminium afsluiting en een flip-offdop, met daarin 2.400 mg amivantamab. Verpakking met 1 injectieflacon.

22 ml oplossing in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeerstop, aluminium afsluiting en een flip-offdop, met daarin 3.520 mg amivantamab. Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Rybrevant subcutane formulering is uitsluitend voor eenmalig gebruik en is gebruiksklaar.

Maak de oplossing voor injectie als volgt klaar en ga daarbij aseptisch te werk:

Bereiding

- Bepaal de benodigde dosis en de geschikte injectieflacon(s) Rybrevant subcutane formulering die nodig is op basis van het gewicht van de patiënt bij aanvang (zie rubriek 4.2).
- Voor elke vierwekelijkse toediening krijgen patiënten < 80 kg wekelijks 1.600 mg vanaf week 1 tot en met 4, daarna 3.520 mg elke 4 weken vanaf week 5. Patiënten ≥ 80 kg krijgen wekelijks 2.240 mg vanaf week 1 tot en met 4, daarna 4.640 mg elke 4 weken vanaf week 5.
- Voor elke tweewekelijkse toediening krijgen patiënten < 80 kg wekelijks 1.600 mg en patiënten ≥ 80 kg wekelijks 2.240 mg vanaf week 1 tot en met 4, daarna vanaf week 5 elke 2 weken.
- Voor elke driewekelijkse toediening krijgen patiënten < 80 kg 1.600 mg op dag 1 van week 1, daarna wekelijks 2.400 mg vanaf week 2 tot en met 4, en vervolgens elke 3 weken vanaf week 7. Patiënten ≥ 80 kg krijgen 2.240 mg op dag 1 van week 1, daarna wekelijks 3.360 mg vanaf week 2 tot en met 4 en vervolgens elke 3 weken vanaf week 7.
- Haal de geschikte injectieflacon(s) met Rybrevant subcutane formulering uit de koelkast (2 °C tot 8 °C).
- Controleer of de Rybrevant-oplossing kleurloos tot lichtgeel is. Niet gebruiken als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.
- Laat de Rybrevant subcutane formulering minstens 15 minuten op kamertemperatuur komen (15 °C tot 30 °C). Rybrevant subcutane formulering niet op een andere manier opwarmen. Niet schudden.
- Trek het vereiste injectievolume van de Rybrevant subcutane formulering op uit de injectieflacon met behulp van een overloopnaald en breng dit in een spuit van geschikte grootte. Kleinere spuiten vereisen minder kracht tijdens bereiding en toediening.
- Elk injectievolume mag niet meer dan 15 ml bedragen. Verdeel doses van meer dan 15 ml in meerdere spuiten met ongeveer gelijke volumes.
- Rybrevant subcutane formulering is compatibel met roestvrijstalen injectienaalden, spuiten van polypropyleen en polycarbonaat en subcutane infusiesets van polyethyleen, polyurethaan en polyvinylchloride. Indien nodig kan ook een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) worden gebruikt om een infusieset door te spoelen.
- Vervang de overloopnaald door de juiste hulpstukken voor transport of toediening. Het gebruik van een 21G tot 23G naald of infusieset wordt aanbevolen om een gemakkelijke toediening te garanderen.

Bewaren van de bereide injectiespuit

De bereide spuit dient onmiddellijk toegediend te worden. Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, bewaar de bereide spuit dan gekoeld bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, gevolgd door maximaal 24 uur op kamertemperatuur van 15 °C tot 30 °C. De bereide spuit moet worden

weggegooid als deze langer dan 24 uur gekoeld of langer dan 24 uur bij kamertemperatuur wordt bewaard. Als de oplossing in de koelkast wordt bewaard, moet deze vóór toediening op kamertemperatuur komen.

Verwijdering
Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003
EU/1/21/1594/004
EU/1/21/1594/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 2021
Datum van laatste verlenging: 11 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

20/02/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.