

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

Rybrevent 350 mg solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rybrevent est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Avant l'initiation d'un traitement par Rybrevent, la présence de mutation par insertion dans l'exon 20 de l'EGFR doit être établie à l'aide d'une méthode de détection validée (voir rubrique 5.1).

Posologie

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

La dose recommandée de Rybrevant est présentée dans le Tableau 1, et le calendrier d'administration est fourni dans le Tableau 2 (voir ci-dessous « Débits de perfusion »).

Tableau 1 : Dose recommandée de Rybrevant

Poids du patient (à l'initiation*)	Dose recommandée	Nombre de flacons
Moins de 80 kg	1 050 mg	3
Supérieur ou égal à 80 kg	1 400 mg	4

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

Tableau 2 : Calendrier d'administration de Rybrevant

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 4	Hebdomadaire (4 doses au total)
À compter de la Semaine 5	Toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5

Durée du traitement

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

Oubli de dose

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

Modifications de la dose

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

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

Poids (à l'initiation)	Dose initiale	Dose après la 1 ^{ère} interruption en raison d'un effet indésirable	Dose après la 2 ^{ème} interruption en raison d'un effet indésirable	3 ^{ème} interruption en raison d'un effet indésirable
Moins de 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Arrêter Rybrevant
Supérieur ou égal à 80 kg	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

Réactions liées à la perfusion

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

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

Réactions cutanées et unguéales

Si le patient développe une réaction cutanée ou unguéale de grade 2, des soins de support doivent être initiés ; s'il n'y a aucune amélioration après 2 semaines, une diminution de la dose devra être envisagée (voir Tableau 3). Si le patient développe une réaction cutanée ou unguéale de grade 3, des soins de

support doivent être initiés, et l'interruption de Rybrevant doit être envisagée jusqu'à l'amélioration de l'effet indésirable. Après retour de la réaction cutanée ou unguéale à un grade ≤ 2 , Rybrevant doit être repris à une dose réduite. Si le patient développe une réaction cutanée de grade 4, Rybrevant doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Le traitement par Rybrevant doit être suspendu si une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou des effets indésirables de type PID 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 RLP, des antihistaminiques, des antipyrétiques et des glucocorticoïdes doivent être administrés avant la perfusion (Semaine 1, Jours 1 et 2) (voir Tableau 4). Pour les doses suivantes, des antihistaminiques et des antipyrétiques doivent être administrés. Des antiémétiques doivent être administrés si nécessaire.

Tableau 4 : Schéma posologique des prémédications

Prémédication	Dose	Voie d'administration	Fenêtre de prise avant l'administration de Rybrevant
Antihistaminique*	Diphénhydramine (25 à 50 mg) ou équivalent	Intraveineuse	15 à 30 minutes
		orale	30 à 60 minutes
Antipyrétique*	Paracétamol/Acétaminophène (650 à 1 000 mg)	Intraveineuse	15 à 30 minutes
		orale	30 à 60 minutes
Glucocorticoïdes‡	Dexaméthasone (10 mg) ou Méthylprednisolone (40 mg) ou équivalent	Intraveineuse	45 à 60 minutes

* Requis avant chaque administration.

‡ Requis avant la dose initiale (Semaine 1, Jours 1 et 2) ; facultatif pour les doses suivantes.

Populations particulières

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Mode d'administration

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

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

Débit de perfusion

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

Tableau 5 : Débits de perfusion pour l'administration de Rybrevent

Dose de 1 050 mg			
Semaine	Dose (par poche de 250 mL)	Débit de perfusion initial	Débit de perfusion ultérieur[‡]
Semaine 1 (perfusion en dose fractionnée)			
Semaine 1 <i>Jour 1</i>	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 <i>Jour 2</i>	700 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 2	1 050 mg	85 mL/h	
Semaines suivantes*	1 050 mg	125 mL/h	
Dose de 1 400 mg			
Semaine	Dose (par poche de 250 mL)	Débit de perfusion initial	Débit de perfusion ultérieur[‡]
Semaine 1 (perfusion en dose fractionnée)			
Semaine 1 <i>Jour 1</i>	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 <i>Jour 2</i>	1 050 mg	35 mL/h	50 mL/h
Semaine 2	1 400 mg	65 mL/h	
Semaine 3	1 400 mg	85 mL/h	
Semaines suivantes*	1 400 mg	125 mL/h	

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Réactions liées à la perfusion

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

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

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

Pneumopathie interstitielle diffuse

Une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou des effets indésirables de type PID (par exemple une pneumopathie inflammatoire) 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).

Réactions cutanées et unguéales

Des rashes (incluant des dermatites acnéiformes), un prurit et une sécheresse cutanée sont survenus chez des patients traités par amivantamab (voir rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux patients 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 crème émolliente sans alcool est recommandée pour les zones sèches. Si des réactions cutanées apparaissent, des dermocorticoïdes et des antibiotiques topiques et/ou oraux doivent être administrés. Pour les événements 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 le port des lentilles de contact doit être interrompu jusqu'à ce que les symptômes soient évalués. Pour les ajustements posologiques en cas d'affections oculaires de grade 3 ou 4, voir rubrique 4.2.

Teneur en sodium

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

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 entraîné une augmentation de l'incidence des troubles du développement embryofœtal, 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

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient des rashes (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 l'amivantamab.

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

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

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

Tableau 6: Effets indésirables chez les patients recevant l'amivantamab

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Tous grade (%)	Grade 3-4 (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypoalbuminémie ^a (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 ^b	Très fréquent	13	0,3*
Affections oculaires			
Défauts visuels ^c	Fréquent	3	0
Croissance des cils ^d		1	0
Autres troubles oculaires ^e		6	0
Kératite	Peu fréquent	0,5	0
Uvéite		0,3	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie interstitielle diffuse ^f	Fréquent	3	0,5*
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	11	2*
Stomatite ^g		24	0,5*
Nausées		23	0,5*
Constipation		23	0
Vomissements		12	0,5*
Douleur abdominale ^h	Fréquent	9	0,8*
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 ⁱ	Très fréquent	76	3*
Toxicité pour les ongles ^j		47	2*
Sècheresse cutanée ^k		19	0

Prurit		18	0
Nécrolyse épidermique toxique	Peu fréquent	0,3	0,3*
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Myalgie	Très fréquent	11	0,3*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Oedème ^l	Très fréquent	26	0,8*
Fatigue ^m		26	0,8*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			
Réaction liée à la perfusion	Très fréquent	67	2

* Evènements de grade 3 uniquement

a Hypoalbuminémie : albumine sanguine diminuée, hypoalbuminémie

b Sensation vertigineuse : sensation vertigineuse, sensation vertigineuse à l'effort, vertiges

c Défauts visuels : vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, défauts visuels

d Croissance des cils : croissance des cils, trichomégalie

e Autres troubles oculaires : blépharite, hyperémie conjonctivale, irritation cornéenne, sécheresse oculaire, épisclérite, trouble de l'oeil, prurit de l'oeil, conjonctivite non infectieuse, hyperémie oculaire

f Pneumopathie interstitielle diffuse : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire

g Stomatite : ulcère aphteux, chéilite, glossite, ulcération labiale, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, stomatite

h Douleur abdominale : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, gêne épigastrique, douleur gastro-intestinale

i Rash : acné, dermatite, dermatite acnéiforme, érythème, érythème polymorphe, folliculite, impétigo, érythrodysesthésie palmo-plantaire, rash périméal, dermatite péri-orale, pustule, rash, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculo-papuleux, rash papuleux, rash prurigineux, rash pustuleux, rash vésiculeux, exfoliation cutanée, lésion de la peau

j Toxicité pour les ongles : ongle incarné, infection du lit de l'ongle, fissure de la cuticule unguéale, trouble unguéal, striures unguéales, onychoclasie, onycholyse, périonyxis

k Sécheresse cutanée : sécheresse cutanée, eczéma, eczéma craquelé, fissures cutanées, xérodermie.

l Œdème : œdème de l'oeil, œdème palpé, œdème de la face, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périorbitaire, gonflement périphérique, gonflement du visage

m Fatigue : asthénie, fatigue

Description d'une sélection d'effets indésirables

Réactions liées à la perfusion-

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

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ou d'effets indésirables de type PID ont été rapportés avec l'utilisation de l'amivantamab comme avec d'autres inhibiteurs de l'EGFR. Une pneumopathie interstitielle diffuse ou une pneumopathie inflammatoire a été rapportée chez 2,6 % des patients. Les patients ayant des antécédents médicaux de PID, de PID induite par un traitement, de pneumopathie radique ayant nécessité un traitement par corticoïde, ou présentant tout signe clinique de PID active ont été exclus de l'étude clinique (voir rubrique 4.4).

Réactions cutanées et unguéales

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

de grade 1 ou 2, une toxicité unguéale de grade 3 étant survenue chez 1,8 % des patients (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires

Des affections oculaires, incluant des kératites (0,5 %), sont survenues chez 9 % des patients traités par l'amivantamab. Les autres effets indésirables rapportés incluaient une croissance des cils, un défaut visuel, et d'autres troubles oculaires. Tous les événements étaient de grade 1-2 (voir rubrique 4.4).

Autres populations particulières

Personnes âgées

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

Immunogénicité

Comme avec toute protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité. Dans une étude clinique chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique traités par l'amivantamab, 3 (0,9 %) des 347 patients évaluable ont été testés positifs aux anticorps anti-amivantamab. Aucune altération de la pharmacocinétique, de l'efficacité, ou du profil de sécurité liée aux anticorps anti-amivantamab n'a été démontrée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Dans une étude clinique au cours de laquelle les patients ont reçu jusqu'à 1 750 mg d'amivantamab administrés par voie intraveineuse, aucune dose maximale tolérée n'a été déterminée. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage en amivantamab. En cas de surdosage, le traitement par Rybrevant doit être arrêté, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme d'évènements indésirables, et des mesures générales de prise en charge appropriées doivent immédiatement être instaurées jusqu'à régression ou disparition de la toxicité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

Albumine

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7: Résultats d'efficacité de l'étude CHRYSALIS

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

IC = Intervalle de confiance

^a Réponse confirmée

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

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

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

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

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

Approbation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ($ASC_{1 \text{ semaine}}$) de l'amivantamab augmente de façon proportionnelle à la dose sur l'intervalle 350 – 1 750 mg.

Suite à l'administration de Rybrevant selon la dose et le calendrier recommandés, l' $ASC_{1 \text{ semaine}}$ sérique moyenne était environ 2,9 fois plus élevée après la 5^{ème} dose, à la fin de la période d'administration hebdomadaire, qu'après la 1^{ère} dose.

A la dose de 1 050 mg, l'état d'équilibre a été atteint environ 2 mois après le début de la période d'administration toutes les 2 semaines (à partir de la 9^{ème} perfusion), et l' $ASC_{1 \text{ semaine}}$ sérique moyenne était approximativement 2,4 fois plus élevée à l'état d'équilibre qu'après la 1^{ère} dose.

Distribution

D'après les estimations des paramètres de pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique du volume total de distribution de l'amivantamab (% CV), était de 5,37 L (21 %) après administration de la dose recommandée de Rybrevant.

Élimination

La clairance de l'amivantamab est plus importante à faibles doses (< 350 mg), mais linéaire sur l'intervalle de dose thérapeutique. D'après les modélisations de pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique (% CV) de la clairance linéaire était estimée à 225 mL/jour (25 %). D'après les estimations des paramètres PK de population, la moyenne géométrique (% CV) de la demi-vie terminale associée à la clairance linéaire, était de 15,7 jours (26 %) après administration de la dose recommandée de Rybrevant en monothérapie.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée selon l'âge (32-87 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 ($60 \leq$ clairance de la créatinine [ClCr] < 90 mL/min) ou modérée ($29 \leq$ ClCr < 60 mL/min). L'effet d'une insuffisance rénale sévère ($15 \leq$ ClCr < 29 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 \leq LSN et ASAT > LSN) ou (LSN < bilirubine totale \leq 1,5 x LSN)], aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique de l'amivantamab. L'effet d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois la LSN) sur la pharmacocinétique de l'amivantamab n'est pas connu.

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Cancérogénicité et mutagénicité

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

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude n'a été conduite chez l'animal pour évaluer les effets sur la reproduction et le développement fœtal ; cependant, compte-tenu de son mécanisme d'action, l'amivantamab peut nuire au fœtus ou entraîner 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 entraîné des troubles du développement musculaire au niveau de

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans

Après dilution

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

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Préparation

- Déterminer la dose requise (1 050 mg pour les patients < 80 kg ou 1 400 mg pour les patients ≥ 80 kg) et le nombre de flacons de Rybrevant nécessaires en fonction du poids du patient à l'initiation du traitement (voir rubrique 4.2). Chaque flacon contient 350 mg d'amivantamab.
- Vérifier que la solution de Rybrevant est incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser en cas de changement de coloration ou si des particules étrangères sont observées.

- Prélever puis jeter un volume de solution de glucose à 5 % ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) de la poche pour perfusion de 250 mL, égal au volume requis de solution de Rybrevant à ajouter (jeter 7 mL de diluant de la poche pour perfusion pour chaque flacon). Les poches pour perfusion doivent être constituées de polychlorure de vinyle (PVC), de polypropylène (PP), de polyéthylène (PE), ou de polyoléfine mixte (PP+PE).
- Prélever 7 mL de Rybrevant de chaque flacon nécessaire, puis les ajouter dans la poche pour perfusion. Chaque flacon contient un surplus de 0,5 mL afin de garantir un volume extractible suffisant. Le volume final dans la poche pour perfusion doit être de 250 mL. Jeter toute fraction inutilisée restant dans le flacon.
- Retourner doucement la poche pour mélanger la solution. Ne pas agiter.
- Avant administration, inspecter visuellement afin de vérifier l'absence de particules étrangères et de changement de coloration. Ne pas utiliser si un changement de coloration ou des particules étrangères sont observées.

Administration

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

Élimination

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

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

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

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

EU/1/21/1594/001

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

Date de première autorisation : 9 décembre 2021
Date du dernier renouvellement : 26 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

29/11/2022

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