

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

Rybrevent 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg amivantamab.
Eén injectieflacon van 7 ml bevat 350 mg amivantamab.

Amivantamab is een op volledig humaan immunoglobuline G1 (IgG1) gebaseerd bispecifiek antilichaam dat is gericht tegen de epidermale-groefactor (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.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel, met een pH van 5,7 en een osmolaliteit van ongeveer 310 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rybrevent is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de epidermale-groefactorreceptor (EGFR), na falen van op platina gebaseerde therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Rybrevent moet worden toegediend door een medisch zorgverlener met toegang tot gepaste medische ondersteuning voor het behandelen van infusiegerelateerde reacties (IRR's), als deze optreden.

Voordat behandeling met Rybrevent wordt ingesteld, moet de positieve EGFR-exon20-insertiemutatiestatus worden vastgesteld aan de hand van een gevalideerde testmethode (zie rubriek 5.1).

Dosering

Premedicatie moet worden toegediend om het risico op IRR's bij Rybrevent te verkleinen (zie 'Dosisaanpassingen' en 'Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen' hieronder).

De aanbevolen dosis Rybrevant is weergegeven in tabel 1 en het doseringsschema in tabel 2 (zie bij 'Infusiesnelheden' hieronder).

Tabel 1: Aanbevolen dosis Rybrevant

Lichaamsgewicht van de patiënt (bij aanvang*)	Aanbevolen dosis	Aantal injectieflacons
Minder dan 80 kg	1.050 mg	3
80 kg of meer	1.400 mg	4

* Dosisaanpassingen niet vereist bij latere veranderingen van lichaamsgewicht

Tabel 2: Doseringsschema voor Rybrevant

Weken	Schema
Week 1 t/m 4	Elke week (totaal 4 doses)
Week 5 en verder	Elke 2 weken, te beginnen in week 5

Behandelduur

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

Gemiste dosis

Als een geplande dosis wordt gemist, moet de dosis zo spoedig mogelijk worden toegediend en moet het doseringsschema dienovereenkomstig worden aangepast, zodat het behandelinterval hetzelfde blijft.

Dosisaanpassingen

Toediening moet worden onderbroken bij bijwerkingen van graad 3 of graad 4, totdat de bijwerking afneemt tot \leq 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 3. Zie ook specifieke dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen onder tabel 3.

Tabel 3: Aanbevolen dosisverlagingen vanwege bijwerkingen

Lichaamsgewicht (bij aanvang)	Initiële dosis	Dosis na 1 ^e onderbreking vanwege bijwerking	Dosis na 2 ^e onderbreking vanwege bijwerking	3 ^e onderbreking vanwege bijwerking
Minder dan 80 kg	1.050 mg	700 mg	350 mg	Stop met Rybrevant
80 kg of meer	1.400 mg	1.050 mg	700 mg	

Infusiegerelateerde reacties

Onderbreek de infusie bij het eerste teken van IRR's. 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 het infuus na herstel van de symptomen op 50% van de eerdere snelheid. Als er geen extra symptomen zijn, kan de snelheid worden opgevoerd volgens de aanbevolen infusiesnelheid (zie tabel 5). Bij de volgende dosistoediening moeten gelijktijdige geneesmiddelen worden toegediend (zie tabel 4).
- Terugkerend graad 3 of graad 4 (levensbedreigend): stop definitief met Rybrevant.

Huid- en nagelreacties

Als de patiënt een graad 2-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld. Als er na 2 weken geen verbetering optreedt, moet dosisverlaging worden overwogen (zie tabel 3). Als de patiënt een graad 3-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld en moet onderbreking van Rybrevant worden overwogen totdat de bijwerking verbetert. Na verbetering van de huid- of nagelreactie tot \leq graad 2, moet Rybrevant 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 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

Voor de infusie (week 1, dag 1 en 2) moeten antihistaminica, antipyretica en glucocorticoiden worden toegediend om het risico op IRR's te verkleinen (zie tabel 4). Voor volgende dosistoedieningen is het nodig om antihistaminica en antipyretica toe te dienen. Anti-emetica moeten zo nodig worden toegediend.

Tabel 4: Doseringsschema van premedicatie

Premedicatie	Dosis	Wijze van toediening	Aanbevolen toedieningsvenster vóór toediening van Rybrevant
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)	intraveneus	15 tot 30 minuten
		oraal	30 tot 60 minuten
Glucocorticoid†	Dexamethason (10 mg) of methylprednisolon (40 mg) of gelijkwaardig	intraveneus	45 tot 60 minuten

* Vereist bij alle toedieningen.

† Vereist bij de eerste toediening (week 1, dag 1 en 2); optioneel bij latere toedieningen.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van amivantamab bij pediatrische patiënten bij de behandeling van niet-kleincellige longkanker.

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 is voor intraveneus gebruik. Het wordt toegediend als intraveneuze infusie na verdunning met een steriele 5%-glucoseoplossing of natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%). Rybrevant moet worden toegediend met een inlinefilter.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Infusiesnelheden

Na verdunning moet het infuus intraveneus worden toegediend met een snelheid zoals weergegeven in tabel 5 hieronder. Vanwege de frequentie van IRR's bij de eerste toediening moet amivantamab in week 1 en week 2 worden geïnfundeerd via een perifere ader; in de weken daarna, als het risico op een IRR lager is, kan het infuus worden toegediend via een centrale lijn (zie rubriek 6.6). Het wordt aanbevolen om de eerste dosis zo kort mogelijk voor de toediening klaar te maken om de kans zo groot mogelijk te maken dat het volledige infuus wordt toegediend in geval van een IRR.

Tabel 5: Infusiesnelheden voor de toediening van Rybrevant

Dosis 1.050 mg			
Week	Dosis (in een infuuszak van 250 ml)	Initiële infusiesnelheid	Vervolg- infusiesnelheid[‡]
Week 1 (dosis via gesplitste infusie)			
Week 1 dag 1	350 mg	50 ml/uur	75 ml/uur
Week 1 dag 2	700 mg	50 ml/uur	75 ml/uur
Week 2	1.050 mg	85 ml/uur	
Volgende weken*	1.050 mg	125 ml/uur	
Dosis 1.400 mg			
Week	Dosis (in een infuuszak van 250 ml)	Initiële infusiesnelheid	Vervolg- infusiesnelheid[‡]
Week 1 (dosis via gesplitste infusie)			
Week 1 dag 1	350 mg	50 ml/uur	75 ml/uur
Week 1 dag 2	1.050 mg	35 ml/uur	50 ml/uur
Week 2	1.400 mg	65 ml/uur	
Week 3	1.400 mg	85 ml/uur	
Volgende weken*	1.400 mg	125 ml/uur	

* Na week 5 krijgen de patiënten de toedieningen elke 2 weken.

‡ Verhoog bij afwezigheid van IRR's na 2 uur de initiële infusiesnelheid tot de vervolg-infusiesnelheid.

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.

Infusiegerelateerde reacties

Bij patiënten die werden behandeld met amivantamab kwamen infusiegerelateerde reacties vaak voor (zie rubriek 4.8).

Vóór de eerste infusie (week 1) moeten antihistaminica, antipyretica en glucocorticoïden worden toegediend om het risico op IRR's te verkleinen. Bij volgende dosistoedieningen moeten antihistaminica en antipyretica worden toegediend. Het eerste infuus moet in week 1 in gesplitste doses worden toegediend op dag 1 en dag 2.

Patiënten moeten worden behandeld in een setting met de juiste medische ondersteuning om IRR's te behandelen. Infusies moeten bij het eerste teken van IRR's van om het even welke ernst worden

onderbroken en na de infusie moeten geneesmiddelen op klinische indicatie worden toegediend. Na verdwijnen van de symptomen moet het infuus worden hervat op 50% van de eerdere snelheid. Bij terugkerende IRR's 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) 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).

Huid- en nagelreacties

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten 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 breed spectrum-uv A-/uv B-zonbescherming worden geadviseerd. Voor droge huidzones wordt een verzachtende crème zonder alcohol aanbevolen. Als zich huidreacties ontwikkelen, moeten er 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. Dit geneesmiddel kan worden verdund in natriumchlorideoplossing voor infusie van 9 mg/ml (0,9%). Hiermee dient men rekening te houden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdiet (zie rubriek 6.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties 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 epitoom 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

Rybrevalant 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

De meest frequent waargenomen bijwerkingen van alle graden waren: 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 Rybrevalant 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 amivantamab kregen toegediend.

De gegevens zijn een weergave van de blootstelling aan amivantamab 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 waargenomen tijdens klinische studies staan hieronder geordend naar frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); en niet bekend (frequentie 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 amivantamab kregen toegediend

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie- categorie	Alle graden (%)	Graad 3-4 (%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hypoalbuminemie ^a (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 oogvliezen ^d		1	0
Overige oogaandoeningen ^e		6	0
Keratitis	Soms	0,5	0
Uveïtis		0,3	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Interstitiële longziekte ^f	Vaak	3	0,5*
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	11	2*
Stomatitis ^g		24	0,5*
Nausea		23	0,5*
Constipatie		23	0
Braken		12	0,5*
Buikpijn ^h	Vaak	9	0,8*
Lever- en galaandoeningen			
Alanine-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	15	2
Asparaat-aminotransferase verhoogd		13	1
Bloed alkalische fosfatase verhoogd		12	0,5*
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash ⁱ	Zeer vaak	76	3*
Nageltoxiciteit ^j		47	2*
Droge huid ^k		19	0
Pruritus		18	0
Toxische epidermale necrolyse	Soms	0,3	0,3*
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen			
Myalgie	Zeer vaak	11	0,3*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Oedeem ^l	Zeer vaak	26	0,8*
Vermoeidheid ^m		26	0,8*

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak	67	2
* Enkel graad 3-voorvallen			
a Hypoalbuminemie: bloedalbumine verlaagd, hypoalbuminemie			
b Duizeligheid: duizeligheid, duizeligheid bij inspanning, vertigo			
c Gezichtsvermogen afgenomen: gezichtsvermogen wazig, scherpzien gereduceerd, gezichtsvermogen afgenomen			
d Groei van de oogharen: groei van de oogharen, trichomegalie			
e Overige oogaandoeningen: blefaritis, conjunctivahyperemie, hoornvliesirritatie, droog oog, episcleritis, oogaandoening, oogpruritus, niet-infectieuze conjunctivitis, oculaire hyperemie			
f Interstitiële longziekte: interstitiële longziekte, pneumonitis			
g Stomatitis: aften, cheilitis, glossitis, lipulceratie, mondulceratie, slijmvliesontsteking, stomatitis			
h Buikpijn: abdominaal ongemak, buikpijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, epigastrisch ongemak, gastro-intestinale pijn			
i Rash: acne, dermatitis, acneïforme dermatitis, erytheem, erythema multiforme, folliculitis, impetigo, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, perineale rash, periorale dermatitis, pustula, rash, rash erythemateus, rash vlekkelig, rash maculo-papulair, rash papulair, rash pruritus, pustuleuze rash, rash vesiculair, huidexfoliatie, huidlaesie			
j Nageltoxiciteit: ingroeiende nagel, nagelbedinfectie, nagelriemspleet, nagelafwijking, nagelgroeven, onychoclasia, onycholyse, paronychia			
k Droge huid: droge huid, eczeem, asteatotisch eczeem, huidkloven, xeroderma			
l Oedeem: oogoeedeem, ooglidoeedeem, gezichtsoedeem, gegeneraliseerd oedeem, gelokaliseerd oedeem, oedeem, oedeem perifeer, periorbitaal oedeem, periorbitale zwelling, perifere zwelling, zwelling van het aangezicht			
m Vermoeidheid: asthenie, vermoeidheid			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties traden op bij 67% van de met amivantamab behandelde patiënten. 98% van de IRR's waren graad 1- of 2-reacties. 99% van de IRR's traden op bij de eerste infusie, met een mediane tijd tot ontstaan van de reactie van 60 minuten en de meerderheid optredend binnen 2 uur na het starten van de infusie. De meest voorkomende klachten en verschijnselen zijn onder andere koude rillingen, dyspneu, nausea, overmatig blozen, borstongemak en braken (zie rubriek 4.4).

Interstitiële longziekte

Interstitiële longziekte of ILD-achtige bijwerkingen zijn zowel gemeld bij het gebruik van amivantamab als met andere EGFR-remmers. Interstitiële longziekte of pneumonitis werd gemeld bij 2,6% van de patiënten. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van ILD, geneesmiddel-geïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis waarvoor behandeling met een steroid nodig was, of enig bewijs van klinisch actieve ILD werden van de klinische studie uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Huid- en nagelreacties

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid kwamen voor bij 76% van de met amivantamab behandelde patiënten. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3-rash optraden bij 3% van de patiënten. Rash die leidde tot het stoppen met amivantamab kwam voor bij 0,3% van de patiënten. Rash ontwikkelde zich doorgaans binnen de eerste 4 behandelweken, met een mediane tijd tot ontstaan van 14 dagen. Nagel toxiciteit kwam voor bij met amivantamab behandelde patiënten. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3-nagel toxiciteit optraden bij 1,8% van de patiënten (zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, waaronder keratitis (0,5%), kwamen voor bij 9% van de met amivantamab behandelde patiënten. Andere gemelde bijwerkingen zijn onder andere groei van de oogharen, gezichtsvermogen afgenomen en overige oogaandoeningen. Alle voorvallen waren van graad 1 of 2 (zie rubriek 4.4).

Andere 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.

Immunogeniciteit

Net als bij alle therapeutische eiwitten is er de mogelijkheid van het optreden van immunogeniciteit. In een klinische studie bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC behandeld met amivantamab, hadden 3 (0,9%) van de 347 evalueerbare patiënten een positieve uitslag van de test op antilichamen tegen amivantamab. Er was geen bewijs van een veranderde farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheidsprofiel als gevolg van antilichamen tegen amivantamab.

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen maximale verdraagbare dosis vastgesteld in een klinische studie waarin patiënten tot maximaal 1.750 mg intraveneus kregen toegediend. Er is geen specifiek antidotum bekend voor overdosering met amivantamab. 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.

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-exon20-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 de oppervlakte 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

Albumine

Amivantamab 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 werkzaamheid en veiligheid

CHRYSALIS is een multicentrische open-label-studie met meerdere cohorten, uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van Rybrevant 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-exon20-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-exon20-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 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 *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performancestatus van 0 en 70% had een ECOG-performancestatus 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 7.

Tabel 7: 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 \geq 6 maanden was bij beoordeling door de BICR 55%.

^c Op basis van Kaplan-Meier-schatting.

Bij bestudeerde mutatiesubtypes werd antitumoractiviteit waargenomen.

Ouderen

Er werd in het algemeen geen verschil in doeltreffendheid waargenomen tussen patiënten \geq 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 niet-kleincellige longkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het oppervlak onder de concentratie-tijdcurve ($AUC_{1\text{ week}}$) van amivantamab neemt proportioneel toe over een dosisbereik van 350 tot 1.750 mg.

Na toediening van Rybrevant in de aanbevolen dosis en volgens het aanbevolen schema was de gemiddelde $AUC_{1\text{ week}}$ in serum na de vijfde dosis, na de wekelijkse toediening, met ongeveer een factor 2,9 verhoogd in vergelijking met na de eerste dosis.

De *steady state* van amivantamab werd bij 1.050 mg ongeveer na 2 maanden in de tweewekelijkse toedieningsperiode bereikt (bij de negende infusie), en de gemiddelde $AUC_{1\text{ week}}$ in serum was ongeveer 2,4 keer hoger bij *steady state* in vergelijking met de eerste dosis.

Distributie

Het geometrische gemiddelde (CV%) totale verdelingsvolume van amivantamab na toediening van de aanbevolen dosis Rybrevant, geschat op basis van populatiefarmacokinetische parameters, was 5,37 (21%) liter.

Eliminatie

De klaring van amivantamab is hoger bij lagere doses ($<$ 350 mg) maar lineair met het klinische dosisbereik. Na toediening van de aanbevolen dosis Rybrevant als monotherapie werd de geometrische gemiddelde (CV%) lineaire klaring geschat op 225 (25%) ml/dag, gebaseerd op populatiefarmacokinetische modellering. De geometrische gemiddelde (CV%) terminale halfwaardetijd geassocieerd met de lineaire klaring, afgeleid op basis van populatiefarmacokinetische parameterschattingen, was 15,7 (26%) dagen.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van amivantamab op basis van leeftijd (32-87 jaar).

Nierinsufficiëntie

Er werden geen klinisch betekenisvolle effecten waargenomen op de farmacokinetiek van amivantamab bij patiënten met lichte ($60 \leq \text{creatinineklaring [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$) en matige ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) nierinsufficiëntie. Het effect van ernstige nierinsufficiëntie ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$) 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 leverinsufficiëntie ([totaalbilirubine \leq ULN en ASAT $>$ ULN] of [ULN $<$ totaalbilirubine \leq 1,5 x ULN]). Het effect van matige (totaalbilirubine 1,5 tot 3 maal ULN) en ernstige (totaalbilirubine $>$ 3 maal ULN) leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van amivantamab is onbekend.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van Rybrevant is niet bij pediatrische patiënten onderzocht.

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 hepatocyten-groeifactor (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

Ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA)

L-histidine

L-histidine-hydrochloridemonohydraat

L-methionine

Polysorbaat 80 (E433)

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

24 maanden

Na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 10 uur bij 15°C tot 25°C bij kamerlicht. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product meteen gebruikt worden, tenzij de verdunningsmethode 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 verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

7 ml concentraat in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeerstop, aluminium afsluiting en een flip-offdop, met daarin 350 mg amivantamab. Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Bereiding

- Bepaal de benodigde dosis (ofwel 1.050 mg voor patiënten < 80 kg ofwel 1.400 mg voor patiënten ≥ 80 kg) en het aantal injectieflacons Rybrevant dat nodig is op basis van het gewicht van de patiënt bij aanvang van de behandeling (zie rubriek 4.2). Elke injectieflacon bevat 350 mg amivantamab.
- Controleer of de Rybrevant-oplossing kleurloos tot lichtgeel is. Gebruik het product niet indien verkleuring of zichtbare deeltjes aanwezig zijn.
- Trek uit de infuuszak van 250 ml een volume op van ofwel 5%-glucoseoplossing ofwel natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) dat gelijk is aan het benodigde volume van de Rybrevant-oplossing dat moet worden toegevoegd en spuit het opgetrokken volume dan weg (gooi voor elke injectieflacon 7 ml verdunningsmiddel uit de infuuszak weg). Infuuszakken moeten zijn gemaakt van polyvinylchloride (PVC), polypropyleen (PP), polyethyleen (PE) of polyolefinemengsel (PP+PE).
- Trek uit elke benodigde injectieflacon 7 ml Rybrevant op en voeg dit vervolgens toe aan de infuuszak. Elke injectieflacon bevat 0,5 ml extra om te zorgen dat er voldoende volume uit geëxtraheerd kan worden. Het uiteindelijke volume in de infuuszak moet 250 ml zijn. Gooi ongebruikte restanten uit de injectieflacon weg.
- Meng de oplossing door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.
- Doe een visuele inspectie op vaste deeltjes en verkleuring alvorens toe te dienen. Gebruik het product niet indien verkleuring of zichtbare deeltjes aanwezig zijn.

Toediening

- Dien de verdunde oplossing toe via intraveneuze infusie met een infuusset voorzien van een debietregelaar en van een steriele, niet-pyrogene inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,22 of 0,20 micrometer) van polyethersulfon (PES). Toedieningssets moeten zijn gemaakt van polyurethaan (PU), polybutadieen (PBD), PVC, PP of PE.
- Infundeer Rybrevant niet tegelijk met andere middelen in dezelfde intraveneuze lijn.
- De verdunde oplossing moet worden toegediend binnen 10 uur (inclusief infusietijd) bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C) en bij kamerlicht.
- Vanwege de frequentie van IRR's bij de eerste toediening moet amivantamab in week 1 en week 2 worden geïnfundeerd via een perifere ader; in de weken daarna, als het risico op een IRR lager is, kan het infuus worden toegediend via een centrale lijn. Zie de infusiesnelheden in rubriek 4.2.

Verwijdering

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik en al het ongebruikte product dat niet binnen 10 uur wordt toegediend moet 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/1/21/1594/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/07/2022

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