

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Rybrewant[®], 350 mg/7 mL, koncentrat za rastvor za infuziju
INN: amivantamab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 50 mg amivantamaba.
Jedna bočica sa 7 mL koncentrata sadrži 350 mg amivantamaba.

Amivantamab je potpuno humano bispecifično antitelo bazirano na imunoglobulinu G1 (IgG1) koje ciljano deluje na receptore epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor*, EGF) i receptor mezenhimske epitelijalne tranzicije (engl. *mesenchymal-epidermal transition*, MET), a proizvodi se u ćelijskoj liniji sisara (jajnik kineskog hrčka [engl. *chinese hamster ovary*, CHO]) korišćenjem tehnologije rekombinacije DNK.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Rastvor je bezbojan do bleđo žut, sa pH 5,7 i osmolalnošću od približno 310 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Rybrewant je indikovano:

- u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom kao terapija odraslih pacijenata sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na delecije u egzonu 19 ili na supstitucione mutacije L858R u egzonu 21 gena za receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) nakon neuspeha prethodne terapije, koja je uključivala i EGFR inhibitor tirozin kinaze (TKI).
- u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom kao prva linija terapije odraslih pacijenata sa uznapredovalim NSCLC pozitivnim na aktivirajuće insercijske mutacije u egzonu 20 za receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR)
- kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa uznapredovalim NSCLC pozitivnim na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR posle neuspešnog lečenja hemoterapijom na bazi platine.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Rybrewant treba da započne i nadzire lekar sa iskustvom u primeni lekova za lečenje karcinoma.

Lek Rybrevant treba da primenjuje zdravstveni radnik koji raspolaže odgovarajućom medicinskom potporom za zbrinjavanje reakcija povezanih sa infuzijom (engl. *infusion-related reactions*, IRR), ukoliko se pojave.

Pre započinjanja terapije lekom Rybrevant, mora se utvrditi status mutacija gena za EGFR na uzorku tumorskog tkiva ili plazme korišćenjem potvrđene metode testiranja. Ako se u uzorku plazme ne otkrije mutacija, potrebno je testirati tumorsko tkivo; da li je dostupno u dovoljnoj količini i da li je odgovarajućeg kvaliteta zbog mogućih lažno negativnih rezultata testiranja na uzorku plazme. Testiranje se može obaviti u bilo kom trenutku od inicijalne dijagnoze sve do započinjanja terapije; kada se jednom utvrdi status mutacija gena za EGFR, testiranje se ne mora ponavljati (videti odeljak 5.1).

Doziranje

Da bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju kod primene leka Rybrevant, potrebno je primeniti premedikaciju (videti dole “Prilagođavanja doze” i “Preporučeni lekovi za istovremenu primenu”).

Na svake 3 nedelje

Preporučene doze leka Rybrevant, kada se koristi u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom, date su u Tabeli 1 (videti u nastavku “Brzine infuzije” i Tabelu 5).

Tabela 1: Preporučena doza leka Rybrevant na svake 3 nedelje

Telesna masa pacijenta na početku lečenja ^a	Doza leka Rybrevant	Raspored doziranja	Broj bočica
Manje od 80 kg	1400 mg	Jednom nedeljno (ukupno 4 doze) od 1. do 4. nedelje 1. nedelja – podeliti infuziju na 1. dan i 2. dan 2. do 4. nedelja – infuzija 1. dana	4
	1750 mg	Na svake 3 nedelje počevši od 7. nedelje	5
80 kg ili više	1750 mg	Jednom nedeljno (ukupno 4 doze) od 1. do 4. nedelje 1. nedelja – podeliti infuziju na 1. dan i 2. dan 2. do 4. nedelja – infuzija 1. dana	5
	2100 mg	Na svake 3 nedelje počevši od 7. nedelje	6

^a Podešavanje doze nije potrebno u slučaju naknadnih promena telesne mase

Kada se koristi u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom, lek Rybrevant treba primenjivati posle karboplatina i pemetrekseda po sledećem redosledu: pemetreksed, karboplatin, a zatim lek Rybrevant. Pogledajte odeljak 5.1 i informacije o lekovima od strane proizvođača za uputstvo za doziranje karboplatina i pemetrekseda.

Na svake 2 nedelje

Preporučena doza leka Rybrevant za monoterapiju navedena je u Tabeli 2 (videti u nastavku “Brzine infuzije” i Tabelu 6).

Tabela 2: Preporučena doza leka Rybrevant na svake 2 nedelje

Telesna masa pacijenta na početku lečenja ^a	Doza leka Rybrevant	Raspored doziranja	Broj bočica
Manje od 80 kg	1050 mg	Jednom nedeljno (ukupno 4 doze) od 1. do 4. nedelje 1. nedelja – podeliti infuziju na 1. dan i 2. dan 2. do 4. nedelje – infuzija 1. dana	3

		Na svake 2 nedelje počevši od 5. nedelje	
80 kg ili više	1400 mg	Jednom nedeljno (ukupno 4 doze) od 1. do 4. nedelje • 1. nedelja – podeliti infuziju na 1. dan i 2. dan • 2. do 4. nedelje – infuzija 1. dana	4
		Na svake 2 nedelje počevši od 5. nedelje	

^a Podešavanje doze nije potrebno u slučaju naknadnih promena telesne mase

Trajanje terapije

Preporučuje se da pacijenti budu na terapiji lekom Rybrevant do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako se propusti planirana doza, treba je dati što je moguće pre, i u skladu sa tim prilagoditi vreme primene narednih doza održavajući interval između doza.

Prilagođavanje doza

U slučaju pojave neželjenih reakcija gradusa 3 i 4, primenu leka treba privremeno prekinuti sve dok se neželjene reakcije ne ublaže na $\text{gradus} \leq 1$ ili na početnu vrednost. Ako ovaj prekid traje 7 dana ili kraće, lečenje nastaviti sa istom dozom. Ako prekid traje duže od 7 dana, preporučuje se da se lečenje nastavi sa smanjenom dozom kako je prikazano u Tabeli 3. Videti i specifične preporuke za prilagođavanje doze kod specifičnih neželjenih reakcija u dole navedenoj Tabeli 3.

Tabela 3: Preporuke za usklađivanje doze zbog neželjenih reakcija

Doza sa kojom je došlo do neželjene reakcije	Doza nakon prvog prekida zbog neželjene reakcije	Doza nakon drugog prekida zbog neželjene reakcije	Doza posle trećeg prekida zbog neželjene reakcije
1050 mg	700 mg	350 mg	Obustaviti lečenje lekom Rybrevant
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

Reakcije povezane sa infuzijom (engl. Infusion-related reactions, IRR)

Infuziju treba prekinuti na prvi znak pojave reakcija na infuziju (IRR). U skladu sa kliničkim indikacijama, potrebno je primeniti dodatne suportivne lekove (npr., dodatne glukokortikoide, antihistaminik, antipiretike i antiemetike) (videti odeljak 4.4).

- Gradus 1-3 (blage do umerene): Nakon povlačenja simptoma, infuziju treba nastaviti brzinom 50% manjom od prethodne. Ako nema dodatnih simptoma, brzina se može povećati do preporučene brzine infuzije (videti Tabele 5 i 6). Lekove koji se primenjuju istovremeno, treba primeniti sa sledećom dozom (uključujući deksametazon (20 mg) ili ekvivalent (videti Tabelu 4)).
- Rekurentna pojava neželjenih reakcija gradusa 3 ili gradusa 4 (životno ugrožavajuće): Trajno obustaviti terapiju lekom Rybrevant.

Reakcije na koži i noktima

Ako se kod pacijenta razvije reakcija na koži ili noktima gradusa 1-2, potrebno je uvesti suportivno lečenje; ako nakon 2 nedelje ne dođe do poboljšanja, potrebno je razmotriti smanjenje doze u slučaju upornog osipa gradusa 2 (videti Tabelu 3). Ako se kod pacijenta razvije reakcija na koži ili noktima gradusa 3, potrebno je uvesti suportivno lečenje, i razmotriti prekid primene leka Rybrevant dok se neželjena reakcija ne povuče. Kada se ublaže reakcije na koži i noktima do $\text{gradusa} \leq 2$, nastaviti lečenje lekom u smanjenoj dozi. Ako se kod pacijenta jave reakcija na koži gradusa 4, trajno obustaviti lečenje lekom Rybrevant (videti odeljak 4.4).

Intersticijalna bolest pluća

Primenu leka Rybrevant treba obustaviti ukoliko se posumnja na intersticijalnu bolest pluća (ILD) ili neželjene reakcije koje liče na ILD (npr. pneumonitis). Ako se potvrdi da pacijent ima intersticijalnu bolest pluća (engl. *Interstitial lung disease*, ILD) ili neželjene reakcije koje liče na ILD (npr. pneumonitis), trajno obustaviti lečenje lekom Rybrevant (videti odeljak 4.4).

Preporučeni lekovi za istovremenu primenu

Pre infuzije (prva nedelja, 1. i 2. dan), potrebno je primeniti antihistaminike, antipiretike i glukokortikoide kako bi se smanjio rizik za pojavu reakcija na infuziju (IRR) (videti Tabelu 4). Pre sledećih doza, potrebno je primeniti antihistaminike i antipiretike. Glukokortikoide je potrebno ponovo primeniti i nakon produženih obustava primene. Antiemetike treba davati po potrebi.

Tabela 4: Shema doziranja premedikacije

Premedikacija	Doza	Način primene	Preporučeni period u kome lek treba primeniti pre infuzije leka Rybrevant
Antihistaminik*	Difenhidramin (25 do 50 mg) ili ekvivalent	Intravenski	15 do 30 minuta
		Oralno	30 do 60 minuta
Antipiretik*	Paracetamol/Acetaminofen (650 do 1000 mg)	Intravenski	15 do 30 minuta
		Oralno	30 do 60 minuta
Glukokortikoid‡	Deksametazon (20 mg) ili ekvivalent	Intravenski	60 do 120 minuta
Glukokortikoid+	Deksametazon (10 mg) ili ekvivalent	Intravenski	45 do 60 minuta

* Potrebno za sve doze.

‡ Potrebno za početnu dozu (prva nedelja, 1. dan); ili za naredne doze u slučaju IRR.

+ Potrebno za drugu dozu (prva nedelja, 2. dan); opciono za naredne doze.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ne postoji odgovarajuća upotreba amivantamaba u pedijatrijskoj populaciji za lečenje nemikrocelularnog karcinoma pluća.

Pacijenti starijeg životnog doba

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.8, odeljak 5.1, i odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena formalna ispitivanja amivantamaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Na osnovu populacionih farmakokinetičkih (PK) analiza, nije potrebno prilagođavanje doza kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Potreban je oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega jer amivantamab nije ispitivan u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 5.2). Ako se započne sa lečenjem, kod pacijenata treba pratiti javljanje neželjenih reakcija i prilagoditi dozu prema gore navedenim preporukama.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedena formalna ispitivanja amivantamaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Na osnovu populacionih farmakokinetičkih (PK) analiza, nije potrebno podešavanje doza kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre jer amivantamab nije ispitivan u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 5.2).

Ako se započne sa lečenjem, pacijente treba pratiti radi uočavanja neželjenih reakcija i prilagoditi dozu prema gore navedenim preporukama.

Način primene

Lek Rybrevant je namenjen za intravensku primenu. Daje se u vidu intravenske infuzije nakon razblaživanja sterilnim rastvorom glukoze od 5% ili nakon razblaživanja rastvorom natrijum-hlorida za injekcije u koncentraciji od 9 mg/mL (0,9%). Lek Rybrevant se mora primeniti kroz infuzioni set sa ugrađenim filterom (engl. *In-line*).

Pre primene, pročitajte uputstvo za razblaživanje ovog leka, videti odeljak 6.6.

Brzine infuzije

Nakon razblaživanja, infuziju treba primeniti brzinom infuzije, prikazanom u Tabelama 5 ili 6 u nastavku. Usled učestalosti reakcija na infuziju kod primene prve doze leka, amivantamab treba primeniti infuzijom u perifernu venu u 1. i 2. nedelji; u sledećim nedeljama, kad je rizik od reakcija na infuziju manji, infuzija se može primeniti centralnom linijom (videti odeljak 6.6). Preporučuje se da se prva doza pripremi neposredno pred samu primenu kako bi se maksimalno povećala verovatnoća primene cele infuzije u slučaju pojave reakcije na infuziju.

Tabela 5: Brzina infuzije za primenu leka Rybrevant na svake 3 nedelje

Telesna masa manja od 80 kg			
Nedelja	Doza (po kesi od 250 mL)	Početna brzina infuzije	Brzina narednih infuzija[†]
1. nedelja (podeljene doze infuzije)			
1. nedelja 1. dan	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
1. nedelja 2. dan	1050 mg	33 mL/h	50 mL/h
2. nedelja	1400 mg	65 mL/h	
3. nedelja	1400 mg	85 mL/h	
4. nedelja	1400 mg	125 mL/h	
Naredne nedelje*	1750 mg	125 mL/h	
Telesna masa veća od ili jednaka 80 kg			
Nedelja	Doza (po kesi od 250 mL)	Početna brzina infuzije	Brzina narednih infuzija[†]
1. nedelja (podeljene doze infuzije)			
1. nedelja 1. dan	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
1. nedelja 2. dan	1400 mg	25 mL/h	50 mL/h
2. nedelja	1750 mg	65 mL/h	
3. nedelja	1750 mg	85 mL/h	
4. nedelja	1750 mg	125 mL/h	
Naredne nedelje*	2100 mg	125 mL/h	
* Počevši od 7. nedelje, pacijentima se lek daje na svake 3 nedelje.			
[†] Ako nema reakcija povezanih sa infuzijom, početnu brzinu infuzije povećati posle 2 sata (prilagođena brzina infuzije).			

Tabela 6: Brzina infuzije za primenu leka Rybrevant na svake 2 nedelje

Telesna masa manja od 80 kg			
Nedelja	Doza (po kesi od 250 mL)	Početna brzina infuzije	Brzina narednih infuzija[‡]
1. nedelja (podeljene doze infuzije)			
1. nedelja 1. dan	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
1. nedelja 2. dan	700 mg	50 mL/h	75 mL/h
2. nedelja	1050 mg	85 mL/h	
Naredne nedelje*	1050 mg	125 mL/h	
Telesna masa veća od ili jednaka 80 kg			
Nedelja	Doza (po kesi od 250 mL)	Početna brzina infuzije	Brzina narednih infuzija[‡]
1. nedelja (podeljene doze infuzije)			
1. nedelja 1. dan	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
1. nedelja 2. dan	1050 mg	35 mL/h	50 mL/h
2. nedelja	1400 mg	65 mL/h	
3. nedelja	1400 mg	85 mL/h	
Naredne nedelje*	1400 mg	125 mL/h	

* Posle 5. nedelje pacijentima se lek daje svake druge nedelje.

‡ Ako nema reakcija povezanih sa infuzijom, početnu brzinu infuzije povećati posle 2 sata (prilagođena brzina infuzije).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu/supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka se mora tačno evidentirati (ili navesti) u kartonu pacijenta.

Reakcije povezane sa infuzijom

Kod pacijenata lečenih amivantamabom, često su se javljale reakcije povezane sa infuzijom (videti odeljak 4.8).

Da bi se smanjio rizik od reakcija povezanih sa infuzijom, pre inicijalne infuzije (1. nedelja), potrebno je primeniti antihistaminike, antipiretike i glukokortikoide. Za naredne doze, potrebno je dati antihistaminike i antipiretike. Prvu infuziju treba podeliti u dve doze i primeniti 1. i 2. dana 1. nedelje.

Pacijente treba lečiti u uslovima u kojima postoji odgovarajuća medicinska podrška za lečenje reakcija na infuziju. Na prvi znak pojave ovih reakcija bilo koje težine potrebno je prekinuti infuziju i u skladu sa kliničkim indikacijama primeniti lekove koji se daju nakon infuzije. Nakon povlačenja simptoma, infuziju treba nastaviti brzinom 50% manjom od prethodne. U slučaju ponovnih pojava reakcija na infuziju gradusa 3 ili 4, lečenje lekom Rybrevant treba trajno obustaviti (videti odeljak 4.2).

Intersticijalna bolest pluća

Intersticijalna bolest pluća (ILD) ili neželjene reakcije koje liče na ILD (npr., pneumonitis) zabeležene su kod pacijenata lečenih amivantamabom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti radi uočavanja simptoma koji ukazuju na ILD/pneumonitis (npr., dispneja, kašalj, groznica (povišena telesna temperatura)). Ako se razviju simptomi, terapiju lekom Rybrevant treba privremeno obustaviti dok se ne ispitaju ovi simptomi. U slučaju sumnje na ILD ili neželjene reakcije koje liče na ILD, treba proceniti i po potrebi uvesti odgovarajuću terapiju. Lek Rybrevant treba trajno obustaviti kod pacijenata kod kojih se potvrdi ILD ili neželjene reakcije koje liče na ILD (videti odeljak 4.2).

Reakcije na koži i noktima

Kod pacijenata lečenih amivantamabom, zabeleženi su osip (uključujući i akneiformni dermatitis), pruritus i suva koža (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da ograniče izlaganje suncu tokom terapije lekom Rybrevant i još 2 meseca nakon završetka terapije. Savetuje se zaštitna odeća i upotreba preparata sa širokim spektrom zaštite od UVA/UVB zraka. Za suve delove kože preporučuje se primena emolijentnih krema koje ne sadrže alkohol. Treba razmisliti o mogućoj primeni profilaktičke terapije za prevenciju pojave osipa. U slučaju pojave reakcija na koži, treba primeniti topikalne kortikosteroide i topikalne i/ili oralne antibiotike. Za događaje gradusa 3 ili gradusa 2 koje pacijent loše podnosi, potrebno je primeniti sistemske antibiotike i oralne steroide. Pacijente sa teškim osipom atipičnog izgleda ili distribucije, ili kod kojih ne dolazi do poboljšanja unutar 2 nedelje, treba odmah uputiti dermatologu. Lek Rybrevant treba primenjivati u smanjenoj dozi, privremeno ili trajno obustaviti zavisno od težine ovih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.2).

Zabeležena je i pojava toksične epidermalne nekrolize (TEN). Terapiju ovim lekom treba trajno obustaviti ako se potvrdi TEN.

Poremećaji oka

Kod pacijenata lečenih amivantamabom, uočeni su poremećaji oka, uključujući keratitis (videti odeljak 4.8). Pacijente kod kojih dođe do pogoršanja simptoma vezanih za oči, treba odmah uputiti oftalmologu i treba obustaviti upotrebu kontaktnih sočiva do procene simptoma. Za prilagođavanje doze u slučajevima poremećaja oka gradusa 3 ili 4, videti odeljak 4.2.

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tako da je suštinski “bez natrijuma”. Ovaj lek se može razblaživati u 0,9% (9 mg/mL) rastvoru natrijum hlorida za infuziju. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata na ishrani sa kontrolisanim sadržajem natrijuma (videti odeljak 6.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa drugim lekovima. Budući da je amivantamab IgG1 monoklonsko antitelo, malo je verovatno da su renalna ekskrecija i metabolizam posredovan enzimima jetre glavni putevi eliminacije nepromenjenog amivantamaba. Prema tome, ne očekuje se da varijacije enzima za metabolizam leka utiču na eliminaciju amivantamaba. Zbog velikog afiniteta za jedinstveni epitop na EGFR i MET, ne očekuje se da amivantamab menja enzime koji metabolišu lek.

Vakcine

Nema kliničkih podataka o efikasnosti i bezbednosti vakcinacija kod pacijenata koji primaju amivantamab. Izbegavati primenu živih ili oslabljenih vakcina dok su pacijenti na terapiji amivantamabom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu kontracepciju za vreme i još 3 meseca posle prekida terapije amivantamabom.

Trudnoća

Nema podataka prikupljenih od ljudi kojima bi se procenili rizici od primene amivantamaba tokom trudnoće. Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na reprodukciju kod životinja na osnovu kojih bi se utvrdili rizici povezani sa lekom. Primena molekula koji inhibiraju EGFR i MET na skotnim životinjama dovela je do povećane incidence poremećaja embrio-fetalnog razvoja, smrti embriona i pobačaja. Prema tome, sa obzirom na mehanizam dejstva i nalaza na životinjskim modelima, amivantamab bi mogao da naškodi fetusu kada se primenjuje kod trudnica. Amivantamab ne treba primenjivati tokom trudnoće, izuzev u slučaju ako se smatra da korist lečenja majke prevazilazi mogući rizik po plod. Ako pacijentkinja zatrudni dok prima ovaj lek, treba je upozoriti na mogući rizik za plod (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se amivantamab izlučuje u majčino mleko. Zna se da se humani IgGs izlučuje u majčino mleko tokom prvih nekoliko dana po porođaju, ali se ubrzo nakon toga koncentracije smanjuju na male vrednosti. Rizik po dojeno dete se ne može isključiti tokom ovog kratkog perioda neposredno po rođenju, iako je verovatno da će se IgGs razgraditi u gastrointestinalnom traktu odojčeta i da se neće resorbovati. Mora se doneti odluka da li da se obustavi dojenje ili da se obustavi/privremeno prekine lečenje amivantamabom uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete i koristi od terapije za ženu.

Plodnost

Nema podataka o dejstvu amivantamaba na plodnost ljudi. U ispitivanjima sprovedenim na životinjama nisu se procenjivali uticaji na plodnost mužjaka i ženki.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Rybrevant može da ima umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Molimo da pogledate odeljak 4.8 (npr., vrtoglavica, zamor, poremećaj vida). Ako pacijenti primete simptome povezane sa terapijom koji utiču na njihovu sposobnost za koncentraciju i reagovanje, uključujući i neželjena dejstva povezana sa vidom, preporučuje se da ne upravljaju vozilima ni rukuju mašinama sve dok se efekti ne povuku.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U skupu podataka kada je amivantamab primenjivan kao monoterapija (N=380), najčešće neželjene reakcije bilo kog gradusa bile su osip (76%), reakcije povezane sa infuzijom (67%), toksično dejstvo na nokte (47%), hipoalbuminemija (31%), edem (26%), zamor (26%), stomatitis (24%), mučnina (23%), i konstipacija (23%). Ozbiljne neželjene reakcije uključivale su ILD (1,3%), reakcije na infuziju (1,1%) i osip (1,1%). Kod tri procenta pacijenata obustavljeno je lečenje lekom Rybrevant zbog neželjenih reakcija. Najčešće neželjene reakcije koje su dovela do obustave terapije su bile reakcije za infuziju (1,1%), ILD (0,5%), i toksično dejstvo na nokte (0,5%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli 7 prikazan je sažeti prikaz neželjenih reakcija koje su zabeležene kod pacijenata koji primaju amivantamab kao monoterapiju.

Podaci su dobijeni kao rezultat izloženosti amivantamabu kod 380 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća posle neuspeha hemioterapije na bazi platine. Pacijenti su primali amivantamab u dozi od 1050 mg (za pacijente < 80 kg) ili 1400 mg

(za pacijente ≥ 80 kg). Medijana izloženosti amivantamabu je bila 4,1 mesec (raspon: 0,0 do 39,7 meseci).

Neželjene reakcije koje su uočene tokom kliničkih ispitivanja su navedene po kategorijama učestalosti u nastavku. Kategorije učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); veoma retko ($< 1/10.000$); i nije poznato (učestalost se ne može proceniti na raspoloživih podataka).

U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 7: Neželjene reakcije kod pacijenata koji primaju amivantamab kao monoterapiju

Klasa sistema organa Neželjena reakcija	Kategorija učestalost	Svi gradusi (%)	Gradusi 3-4 (%)
Poremećaji metabolizma i ishrane			
Hipoalbuminemija* (videti odeljak 5.1)	Veoma često	31	2 [†]
Smanjen apetit		16	0,5 [†]
Hipokalcemija		10	0,3 [†]
Hipokalemija	Često	9	2
Hipomagnezemija		8	0
Poremećaji nervnog sistema			
Vrtoglavica*	Veoma često	13	0,3 [†]
Poremećaji oka			
Poremećaj vida*	Često	3	0
Rast trepavica*		1	0
Drugi poremećaji oka*		6	0
Keratitis	Povremeno	0,5	0
Uveitis		0,3	0
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Intersticijska bolest pluća*	Često	3	0,5 [†]
Gastrointestinalni poremećaji			
Dijareja	Veoma često	11	2 [†]
Stomatitis*		24	0,5 [†]
Mučnina		23	0,5 [†]
Konstipacija		23	0
Povraćanje		12	0,5 [†]
Abdominalni bol*	Često	9	0,8 [†]
Hemoroidi		3,7	0
Hepatobilijarni poremećaji			
Povećane vrednosti alanin aminotransferaze	Veoma često	15	2
Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze		13	1
Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi		12	0,5 [†]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Osip*	Veoma često	76	3 [†]
Toksično dejstvo na nokte*		47	2 [†]
Suva koža*		19	0
Pruritus		18	0
Toksična epidermalna nekroliza	Povremeno	0,3	0,3 [†]
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Mijalgia	Veoma često	11	0,3 [†]
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Edem*	Veoma često	26	0,8 [†]

Zamor*		26	0,8 [†]
Pireksija		11	0
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			
Reakcije povezane sa infuzijom	Veoma često	67	2

* Grupisani izrazi

[†] Samo događaji gradusa 3

Sažetak bezbednosnog profila

U skupu podataka o primeni amivantamaba u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom (N=301), najčešće neželjene reakcije svih gradusa bile su osip (83%), neutropenija (57%), toksično dejstvo na nokte (53%), reakcije povezane sa infuzijom (51%), zamor (43%), stomatitis (39%), mučnina (43%), trombocitopenija (40%), opstipacija (40%), edem (40%), smanjeni apetit (33%), hipoalbuminemija (32%), povećana vrednost alanin aminotransferaze (26%), povećana vrednost aspartat aminotransferaze (23%), povraćanje (22%), i hipokalemija (20%). Ozbiljne neželjene reakcije su uključivale osip (2,7%), vensku tromboemboliju (2,3%), trombocitopeniju (2,3%) i ILD (2,0%). Osam procenata pacijenata prestalo je sa terapijom lekom Rybrevant zbog neželjenih reakcija. Najčešće neželjene reakcije zbog kojih je došlo do obustave terapije bile su IRR (2,7%), osip (2,3%), ILD (2,3%) i toksično dejstvo na nokte (1,0%).

U tabeli 8 objedinjene su neželjene reakcije na lek koje su se javile kod pacijenata koji su primali amivantamab u kombinaciji sa hemioterapijom.

Ovi podaci odražavaju izloženost amivantamabu u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom kod 301 pacijenta sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća. Pacijenti su primali amivantamab 1400 mg (za pacijente < 80 kg) ili 1750 mg (za pacijente ≥ 80 kg) jednom nedeljno tokom 4 nedelje. Počevši od 7. nedelje, pacijenti su primali amivantamab 1750 mg (za pacijente < 80 kg) ili 2100 mg (za pacijente ≥ 80 kg) na svake 3 nedelje. Medijana trajanja izloženosti amivantamabu u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom iznosila je 7,7 meseci (raspon: 0,0 do 28,1 meseci).

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja navedene su ispod po kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti se definišu na sledeći način: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100); retko (≥ 1/10000 do < 1/1000); veoma retko (< 1/10000); i nije poznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

U svakoj od grupa po učestalostima, neželjene reakcije su prikazane po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 8: Neželjene reakcije kod pacijenata koji primaju amivantamab u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom

Klasa sistema organa Neželjena reakcija	Kategorija učestalost	Svi gradusi (%)	Gradusi 3-4 (%)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Neutropenija	Veoma često	57	39
Trombocitopenija		40	12
Poremećaji metabolizma i ishrane			
Smanjeni apetit	Veoma često	33	1,3
Hipoalbuminemija*		32	3,7
Hipokalemija		20	6,6
Hipomagnezemija		13	1,3
Hipokalcemija		12	1,0
Poremećaji nervnog sistema			
Vrtoglavica *	Često	10	0.3

Vaskularni poremećaji			
Venska tromboembolija*	Veoma često	14	3,0
Poremećaji oka			
Ostali očni poremećaji*	Često	7,3	0
Poremećaj vida*		3,0	0
Rast trepavica	Povremeno	0,3	0
Keratitis		0,3	0
Uveitis		0,3	0
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Intersticijalna bolest pluća*	Često	2,3	1,7
Gastrointestinalni poremećaji			
Mučnina	Veoma često	43	1,0
Opstipacija		40	0,3
Stomatitis*		39	3,0
Povraćanje		22	2,0
Dijareja		19	2,3
Abdominalni bol*	Često	11	0,3
Hemoroidi		9,3	0,7
Hepatobilijarni poremećaji			
Povećana vrednost alanin aminotransferaze	Veoma često	26	4,3
Povećana vrednost aspartat aminotransferaze		23	0,7
Povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi	Često	10	0,3
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Osip*	Veoma često	83	14
Toksično dejstvo na nokte*		53	4,3
Suva koža*		16	0
Pruritus		10	0
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Mijalgija	Često	5,0	0,7
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene			
Zamor*	Veoma često	43	4,7
Edem*		40	1,3
Pireksija		14	0
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			
Reakcija povezana sa infuzijom	Veoma često	50	3,0

* Grupisani izrazi

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije povezane sa infuzijom

Kod pacijenata lečenih amivantamabom kao monoterapijom, reakcije povezane sa infuzijom su uočene kod 67% pacijenata lečenih amivantamabom. U 98% slučajeva, reakcije povezane sa infuzijom bili su gradusa 1-2. U 99% slučajeva, reakcije povezane sa infuzijom javile su se kod primene prve infuzije, a medijana vremena do njihovog javljanja je bila 60 minuta, pri čemu se većina reakcija javila unutar 2 sata nakon početka infuzije. Najčešći znaci i simptomi uključuju drhtavicu, dispneju, mučninu, nalete vrućine sa crvenilom, nelagodnost u grudnom košu, i povraćanje (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata lečenih amivantamabom u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom, reakcije povezane sa infuzijom zabeležene su kod 50% pacijenata. Više od 94% IRR bile su gradusa 1-2. Većina

ovih reakcija (IRR) javila se za vreme prve infuzije sa medijanom početka od 60 minuta (raspon 0-7 sati), pri čemu se većina javila u prva dva sata nakon započinjanja infuzije.

IRR se ponekad mogu javiti kod ponovnog uvođenja amivantamaba nakon prekida primene dužeg od 6 nedelja.

Intersticijalna bolest pluća

Intersticijalna bolest pluća ili neželjene reakcije koje liče na ILD zabeležene su pri primeni amivantamaba, kao i kod drugih inhibitora EGFR. Intersticijalna bolest pluća ili pneumonitis su zabeleženi kod 2,6% pacijenata koji su primali amivantamab kao monoterapiju i 2,3% pacijenata lečenih amivantamabom u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom. Pacijenti koji u anamnezi imaju ILD, ILD izazvan lekovima, radijacijski pneumonitis sa neophodnim lečenjem steroidima ili bilo kojim dokazom klinički aktivnog ILD bili su isključeni iz ovog kliničkog ispitivanja (videti odeljak 4.4).

Reakcije na koži i noktima

Osip (uključujući i akneiformni dermatitis), pruritus, i suva koža uočeni su kod 86% pacijenata lečenih amivantamabom kao monoterapijom. Većina slučajeva su bili gradusa 1 ili 2, a osip gradusa 3 zabeležen je kod 3% pacijenata. Osip zbog koga je primena amivantamaba obustavljena javio se kod 0,3% pacijenata. Osip se obično javljao tokom prve 4 nedelje lečenja, a medijana vremena do njihovog javljanja je bila 14 dana. Kod pacijenata lečenih amivantamabom, zabeležena je toksičnost za nokte. U većini slučajeva toksičnost za nokte je bila gradusa 1 ili 2, a gradusa 3 je zabeležena kod 1,8% pacijenata.

Osip (uključujući i akneiformni dermatitis) je zabeležen kod 83% pacijenata lečenih amivantamabom u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom. Većina slučajeva su bili gradusa 1 ili 2, a osip gradusa 3 zabeležen je kod 14% pacijenata. Osip koji dovodi do obustave amivantamaba zabeležen je kod 2,3% pacijenata. Osip se obično razvijao tokom prve 4 nedelje terapije, sa medijanom vremena do pojave od 14 dana. Toksično dejstvo na nokte javljalo se kod pacijenata lečenih amivantamabom u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom. U većini slučajeva toksičnost za nokte je bila gradusa 1 ili 2, a događaji gradusa 3 zabeleženi su kod 4,3% pacijenata (videti odeljak 4.4).

Poremećaji oka

Poremećaji oka, uključujući keratitis (0,5%), zabeleženi su kod 9% pacijenata lečenih amivantamabom kao monoterapijom. Ostale zabeležene neželjene reakcije uključuju rast trepavica, oštećenje vida i druge očne poremećaje. Svi ovi događaji su bili gradusa 1-2.

Poremećaji oka, uključujući keratitis (0,3%), zabeleženi su kod 11% pacijenata lečenih amivantamabom u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom. Ostale prijavljene neželjene reakcije uključile su rast trepavica, oštećenje vida, uveitis i druge poremećaje oka. Svi ovi događaji bili su gradusa 1-2 (videti odeljak 4.4).

Ostale posebne populacije

Stariji pacijenti

Klinički podaci o primeni amivantamaba kod pacijenata starosti 75 godina i starijih su ograničeni (videti odeljak 5.1). Nisu zabeležene opšte razlike u bezbednosti između pacijenata starosti 65 godina i starijih i pacijenata mlađih od 65 godina.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ovaj lek može imati imunogeni potencijal. U kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su lečeni amivantamabom, 4 od 865 (0,5%) učesnika lečenih lekom Rybrevant pogodnih za procenu na anti-lek antitela (engl. *anti-drug antibodies*, ADA), bili su pozitivni na antitela na amivantamab koja su se

pojaviła sa uvođenjem ove terapije. Nije bilo dokaza o izmeni profila farmakokinetike, efikasnosti, ili bezbednosnom profilu zbog ovih antitela na amivantamab.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
faks: +381 (0)11 39 51 131
websait: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije utvrđena maksimalna doza koja se dobro podnosi u kliničkom ispitivanju u kojoj su pacijenti intravenski primali do 2100 mg leka. Nema poznatog specifičnog antidota za predoziranje amivantamabom. U slučaju predoziranja, terapiju lekom Rybrevant treba prekinuti, pacijenta treba pratiti radi uočavanja znaka ili simptoma neželjenih događaja, i odmah uvesti odgovarajuće opšte potporne mere dok se klinička toksičnost ne smanji ili ne povuče.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; Monoklonska antitela i konjugati antitela i leka
ATC šifra: L01FX18.

Mehanizam dejstva

Amivantamab je potpuno humano bispecifično IgG1 antitelo protiv EGFR-a i MET-a sa malim sadržajem fukoze, koje usmerava aktivnost imunih ćelija i ciljano deluje na tumore sa aktivirajućim mutacijama gena za EGFR, kao što su delecije u egzonu 19, supstitucije L858R i insercijske mutacije u egzonu 20. Amivantamab se vezuje za ekstracelularne domene EGFR i MET.

Amivantamab prekida signalne funkcije EGFR i MET tako što blokira vezivanje liganda i pospešuje razgradnju EGFR i MET, i na taj način sprečava rast i progresiju tumora. Prisustvo EGFR i MET na površini tumorskih ćelija takođe omogućuje izvršnim ćelijama imunog sistema, kao što su ćelije prirodne ubice (engl. *natural killer*) i makrofagi, da ciljano unište te ćelije mehanizmom ćelijske toksičnosti zavisne od antitela (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), odnosno mehanizmom trogocitoze.

Farmakodinamska dejstva

Albumin

Amivantamab smanjuje koncentraciju albumina u serumu, što je farmakodinamsko dejstvo inhibicije MET, koje se obično javlja tokom prvih 8 nedelja (videti odeljak 4.8); nakon toga, koncentracija albumina se stabilizuje do kraja terapije amivantamabom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Prethodno lečeni nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC) pozitivan na delecije u egzonu 19 ili na supstitucione mutacije L858R u egzonu 21 gena za EGFR (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 je randomizovano (2:2:1) otvoreno, multicentrično ispitivanje 3. faze kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC pozitivnim na delecije u egzonu 19 ili na supstitucione mutacije L858R u egzonu 21 gena za EGFR (testiranje na mutacije se moglo uraditi u trenutku ili posle postavljanja dijagnoze lokalno uznapredovale ili metastatske bolesti. Ovo testiranje se ne mora ponavljati u trenutku ulaska u ispitivanje ako je EGFR status mutacija prethodno utvrđen) nakon neuspeha prethodne terapije, koja je uključivala i treću generaciju EGFR inhibitora tirozin kinaze (TKI). U ovo ispitivanje randomizovano je ukupno 657 pacijenata od kojih su 263 primali karboplatinu i pemetreksed (CP); a 131 su primali Rybrevant u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom (Rybrevant-CP). Uz to, 236 pacijenata su randomizovani da primaju Rybrevant u kombinaciji sa lazertinibom, karboplatinom i pemetreksedom u posebnoj grupi u ovom ispitivanju.

Lek Rybrevant se primenjivao intravenski u dozi od 1400 mg (za pacijente < 80 kg) ili 1750 mg (za pacijente ≥ 80 kg) jednom nedeljno tokom 4 nedelje, potom na svake 3 nedelje u dozi od 1750 mg (za pacijente < 80 kg) ili 2100 mg (za pacijente ≥ 80 kg) počevši od 7. nedelje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Karboplatin se primenjivao intravenski u dozi koja je određena prema površini ispod krive odnosa koncentracije i vremena od 5 mg/mL u minuti (PIK 5) jednom na svake 3 nedelje tokom 12 nedelja. Pemetreksed se primenjivao intravenski u dozi od 500 mg/m² jednom na svake 3 nedelje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Randomizacija je bila stratifikovana po tome u kojoj liniji terapije je primenjivan osimertinib (prva linija ili druga linija), prethodnim metastazama u mozgu (ima ili nema), i azijskoj rasi (jeste ili nije).

Od 394 pacijenata randomizovanih u Rybrevant-CP ili CP grupu, medijana starosti iznosila je 62 (raspon: 31-85) godina, 38% tih pacijenata bili su ≥ 65 godina starosti; 60% su bile žene; i 48% su bili azijske, a 46% bele rase. Na početku ispitivanja, 40% ispitanika imalo je funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status 0, a njih 60% funkcionalni ECOG status 1; 66% nikad nije pušilo; 45% su imali metastaze na mozgu u istoriji bolesti, a 92% je pri prvoj dijagnozi imalo karcinom IV stadijuma.

Lek Rybrevant u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom pokazao je statistički značajno poboljšanje u preživljavanju bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS) u poređenju sa terapijom karboplatinom i pemetreksedom, gde je vrednost HR bila 0,48 (95% CI: 0,36; 0,64; p<0,0001). U vreme druge preliminarne analize za OS, sa medijanom praćenja od približno 18,6 meseci u grupi koja je primala Rybrevant-CP i približno 17,8 meseci u onoj koja je primala CP, vrednost OS HR bila je 0,73 (95%CI: 0,54; 0,99; p=0,0386). Ovo nije bilo statistički značajno (testirano sa prethodno utvrđenim nivoom značajnosti od 0,0142).

Rezultati efikasnosti sumarno su prikazani u Tabeli 9.

Tabela 9: Rezultati efikasnosti u ispitivanju MARIPOSA-2

	Rybrevant+ karboplatin+ pemetreksed (N=131)	karboplatin+ pemetreksed (N=263)
Preživljavanje bez progresije (PFS) ^a		
Broj događaja (%)	74 (57)	171 (65)
Medijana, meseci (95% CI)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (95% CI); vrednost p	0,48 (0,36; 0,64); p<0,0001	
Ukupno preživljavanje (OS)		
Broj događaja (%)	65 (50)	143 (54)
Medijana, meseci (95% CI)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (95% CI); vrednost p ^b	0,73 (0,54; 0,99); p=0,0386	

Stopa objektivnog odgovora ^a		
ORR, % (95% CI)	64% (55%, 72%)	36% (30%, 42%)
Odnos verovatnoće (95% CI); vrednost p	3,10 (2,00; 4,80); p<0,0001	
Trajanje odgovora (DOR) ^a		
Medijana (95% CI), meseci	6,90 (5,52, NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Pacijenti sa DOR ≥ 6 meseci	31,9%	20,0%

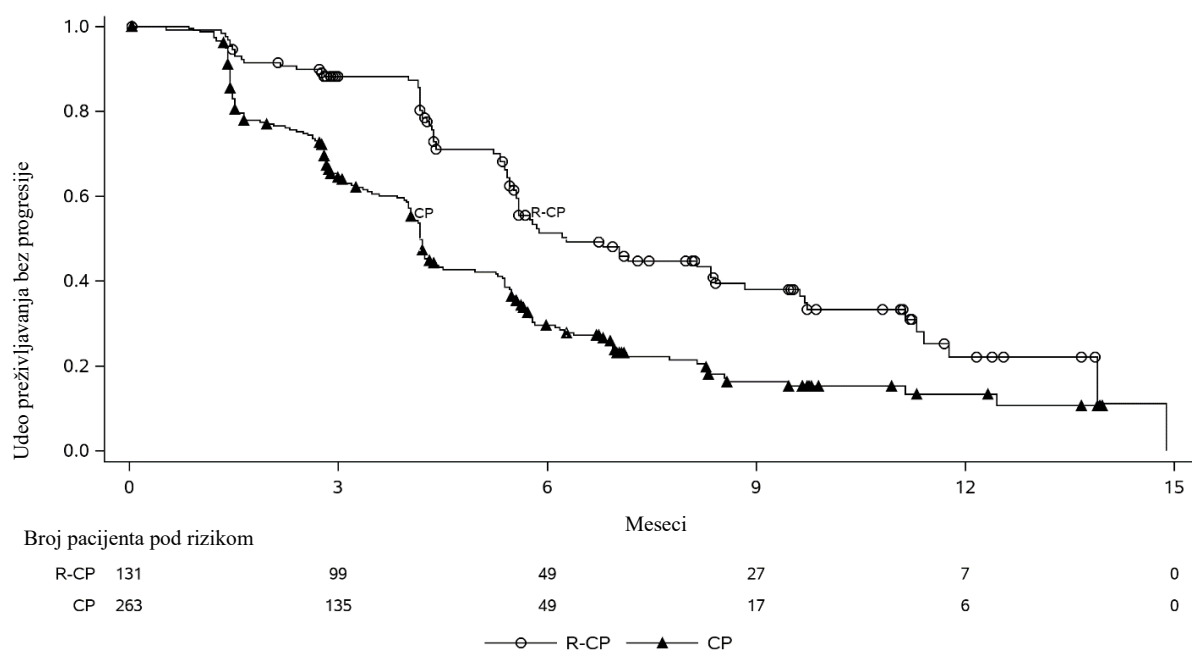
CI = Interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*)

Rezultati PFS i ORR su dobijeni na osnovu podataka prikupljenih do 10. jula 2023., kada su obavljene testiranje hipoteze i konačna analiza za te mere ishoda. Rezultati za OS dobijeni na osnovu podataka prikupljenih do 26. aprila 2024. iz druge preliminarne analize OS.

^a Nezavisna centralna revizija (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) po slepom principu od strane RECIST v1.1

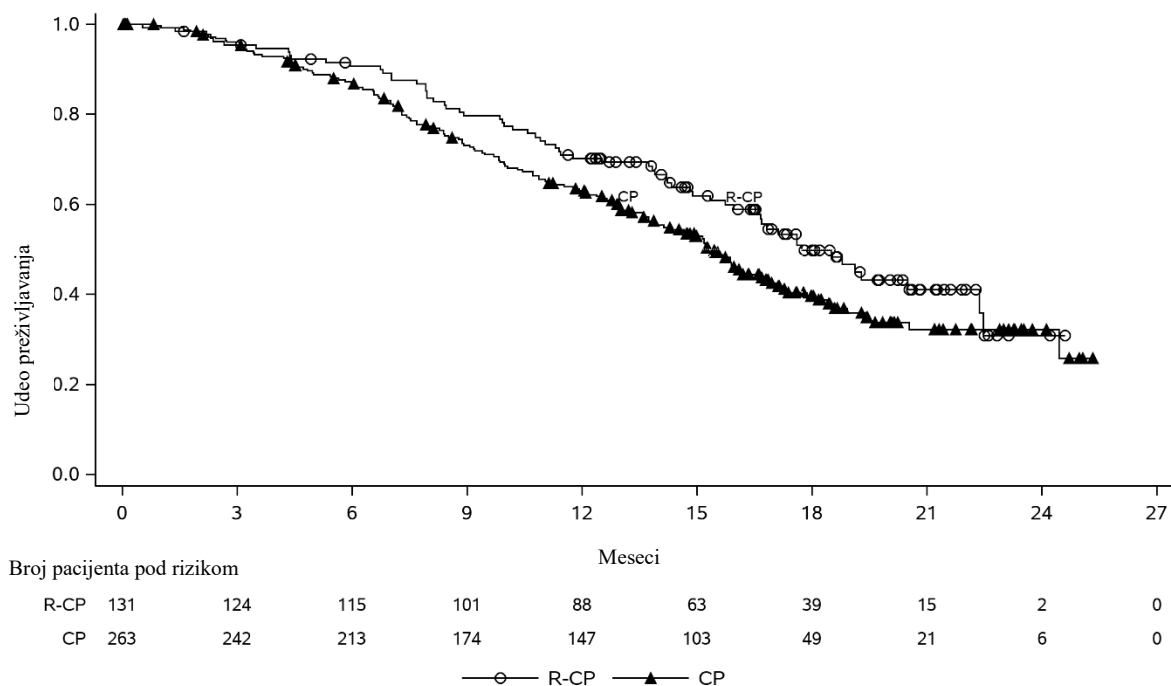
^b Vrednost p se poredi sa 2-stranim nivoom značajnosti od 0,0142. Prema tome, rezultati za OS nisu značajni do druge preliminarne analize.

Slika 1: Kaplan-Majerova kriva PFS kod prethodno lečenih pacijenata sa NSCLC po proceni BICR



Korisno dejstvo na PFS kod primene leka Rybrevant-CP u poređenju sa CP bila je dosledno u svim prethodno definisanim podgrupama, uključujući podgrupe prema etničkom poreklu, starosti, polu, pušenju u istoriji bolesti i prisustvu metastaza u CNS-u prilikom uključivanja u ispitivanje.

Slika 2: Kaplan-Majerova kriva OS kod prethodno lečenih pacijenata sa NSCLC



Podaci o efikasnosti kod pacijenata sa intrakranijalnim metastazama

Pacijenti sa asimptomatskim ili prethodno lečenim i stabilnim intrakranijalnim metastazama bili su podobni za uključivanje u ispitivanje MARIPOSA-2.

Terapija Rybrevent-CP bila je povezana sa numeričkim porastom intrakranijalne ORR (23,3% za Rybrevent-CP u odnosu na 16,7% za CP, odnos verovatnoće od 1,52; 95% CI (0,51; 4,50), i intrakranijalne DOR (13,3 meseci; 95% CI (1,4, NE) u grupi koja je primala Rybrevent-CP u poređenju sa 2,2 meseci; 95% CI (1,4, NE) u grupi koja je primala CP). Medijana praćenja za pacijente koji su primali Rybrevent-CP bila je približno 18,6 meseci.

Prethodno nelečeni nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC) sa insercionim mutacijama u egzonu 20 (PAPILLON)

PAPILLON je randomizovano, otvoreno, multicentrično ispitivanje 3. faze u kom se upoređuje terapija lekom Rybrevent u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom u odnosu na lečenje samo hemioterapijom (karboplatin i pemetreksed) kod prethodno nelečenih pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC pozitivnim na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR. Uzorci tumorskog tkiva (92,2%) i/ili plazme (7,8%) za svih 308 pacijenata bili su testirani lokalno kako bi se odredio status insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR korišćenjem sekvenciranja naredne generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) kod 55,5% pacijenata i/ili lančane reakcije polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) kod 44,5% pacijenata. Sprovedeno je i testiranje u centralnoj laboratoriji korišćenjem AmoyDx® LC10 testa za tkiva, Thermo Fisher Oncomine Dx ciljanog testa i Guardant 360® CDx testa za plazmu.

Pacijenti sa metastazama na mozgu na skriningu mogli su da učestvuju u ispitivanju nakon što su primili određenu terapiju, bili klinički stabilni, nisu imali simptome i bili su i bez terapije kortikosteroidima najmanje 2 nedelje pre randomizacije.

Lek Rybrevent se primenjivao intravenski u dozi od 1400 mg (za pacijente < 80 kg) ili 1750 mg (za pacijente ≥ 80 kg) jednom nedeljno tokom 4 nedelje, a zatim na svake 3 nedelje u dozi od 1750 mg (za pacijente < 80 kg) ili 2100 mg (za pacijente ≥ 80 kg) počevši od 7. nedelje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Karboplatin se primenjivao intravenski u dozi koja je određena prema površini ispod krive (PIK) odnosa koncentracije i vremena od 5 mg/mL/min (PIK 5) jednom na svake 3 nedelje, tokom 12 nedelja. Pemetreksed se primenjivao intravenski u dozi od 500 mg/m² jednom na svake 3 nedelje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila

stratifikovana prema funkcionalnom ECOG (Istočne kooperativne grupe za onkologiju, engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 ili 1), i prethodnim metastazama na mozgu (da ili ne). Pacijentima randomizovanim u grupu da primaju karboplatin i pemetreksed koji su imali potvrđenu progresiju bolesti dozvoljeno je da se prebace u grupu koja je primala lek Rybrevant kao monoterapiju. Randomizovano je ukupno 308 ispitanika (1:1) da primaju lek Rybrevant u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom (N=153) ili samo karboplatin i pemetreksed (N=155). Medijana starosti pacijenata bila je 62 (raspon: 27 do 92) godine gde je 39% ispitanika imalo 65 godina ili više; 58% su bile žene; 61% su bili azijskog porekla, a 36% bele rase. Na početku ispitivanja, 35% ispitanika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 64% funkcionalni ECOG status 1; 58% ih nikad nije pušilo; 23% je imalo metastaze na mozgu u istoriji bolesti, a njih 84% je pri prvoj dijagnozi imalo karcinom IV stadijuma.

Primarni parametar praćenja ishoda za PAPILLON kliničko ispitivanje je bilo preživljavanje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS) po proceni BICR (nezavisnog centralnog odbora za koji je važio slepi princip). Medijana praćenja je iznosila 14,9 meseci (raspon: 0,3 do 27,0).

Rezultati efikasnosti sumarno su prikazani u Tabeli 10.

Tabela 10: Rezultati efikasnosti u ispitivanju PAPILLON

	Rybrevant + karboplatin+ pemetreksed (N=153)	karboplatin+ pemetreksed (N=155)
Preživljavanje bez progresije (PFS) ^a		
Broj događaja	84 (55%)	132 (85%)
Medijana, meseci (95% CI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95% CI); vrednost p	0,395 (0,29; 0,52); p<0,0001	
Stopa objektivnog odgovora ^{a, b}		
ORR, % (95% CI)	73% (65%, 80%)	47% (39%, 56%)
Odnos verovatnoće (95% CI); vrednost p	3,0 (1.8, 4.8); p<0,0001	
Potpun odgovor	3.9%	0.7%
Delimičan odgovor	69%	47%
Ukupno preživljavanje (OS) ^c		
Broj događaja	40	52
Medijana OS, meseci (95% CI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95% CI); vrednost p	0,756 (0,50; 1,14); p=0.1825	

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

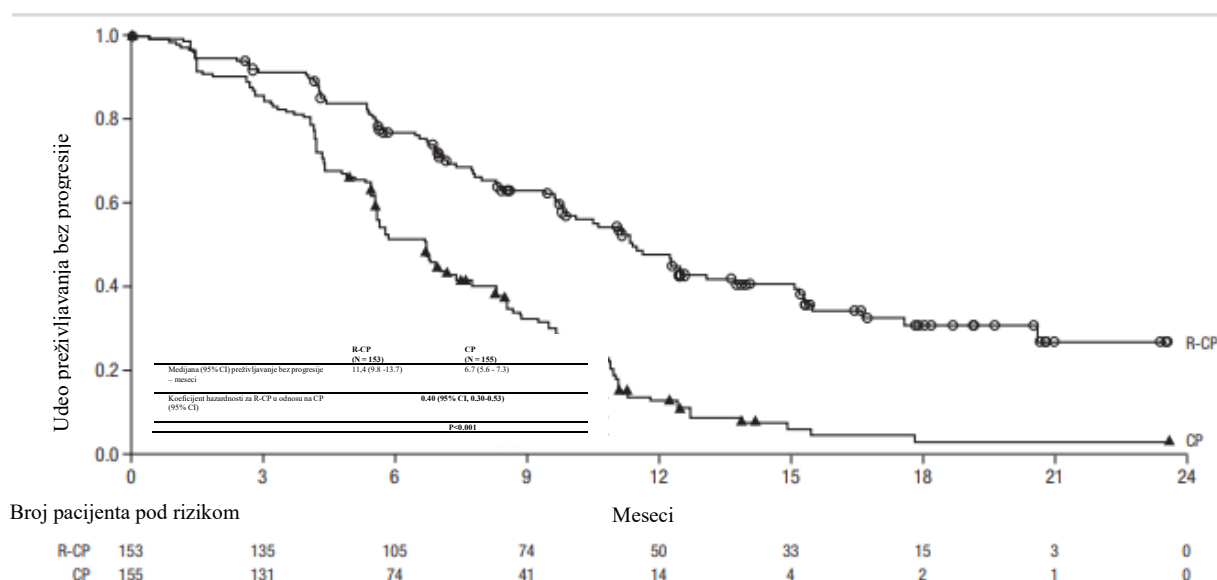
NE = ne može se proceniti (engl. *not estimable*)

^a Nezavisna centralna revizija (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) po slepom principu od strane RECIST v1.1

^b Na osnovu *Kaplan-Meier*-ove procene.

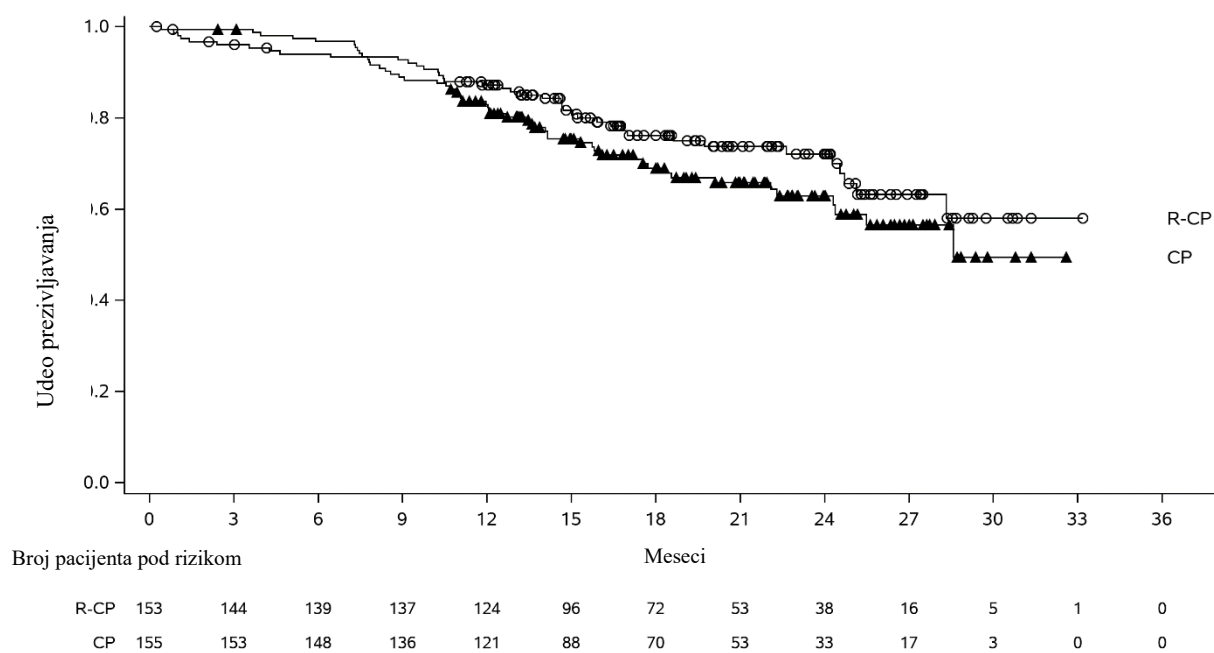
^c Na osnovu rezultata ažurirane analize ukupnog preživljavanja (OS) sa medijanom praćenja od 20,9 meseci. Analiza OS nije prilagođena za potencijalno pridruženo dejstvo prelaska u drugu grupu (78 [50,3%] pacijenata iz grupe koja je primala karboplatin + pemetreksed a koji su potom primali lek Rybrevant kao monoterapiju).

Slika 3: *Kaplan-Meier-ova kriva PFS kod prethodno nelečenih pacijenata sa NSCLC po proceni BICR*



Korisno dejstvo na PFS kod primene leka Rybrevant u kombinaciji sa karboplatinom i pemetreksedom u poređenju sa terapijom samo karboplatinom i pemetreksedom bilo je dosledno u svim prethodno definisanim podgrupama po prisustvu metastaza na mozgu prilikom uključivanja u ispitivanje (da ili ne), po starosti (< 65 ili ≥ 65), polu (muškarci ili žene), rasi (azijskog ili drugog porekla), telesnoj masi (< 80 kg ili ≥ 80 kg), funkcionalnom ECOG performans statusu (0 ili 1), ili pušenju u istoriji bolesti (pušili ili nisu).

Slika 4: *Kaplan-Meier-ova kriva OS kod prethodno nelečenih pacijenata sa NSCLC po proceni BICR*



Prethodno lečeni pacijenti sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) pozitivnim na insercijske mutacije u egzonu 20 (CHRYSLIS)

CHRYSLIS je multicentrično, otvoreno multikohortno kliničko ispitivanje sprovedeno radi procene bezbednosti i efikasnosti leka Rybrevanta kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC. Efikasnost leka je procenjena kod 114 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC pozitivnim na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR, čija je bolest progredirala tokom ili nakon hemioterapije bazirane na platini, i kod kojih je medijana praćenja bila 12,5 meseci. Uzorci tumorskog tkiva (93%) i/ili plazme (10%) za sve pacijente su testirani lokalno kako bi se utvrdio status insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR, a korišćenjem sekvenciranja naredne generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) kod 46% pacijenata i/ili reakcije lanca polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) kod 41% pacijenata; metode testiranja nisu navedene za 4% pacijenata. Pacijenti sa nelečenim metastazama u mozgu ili istorijom ILD koje su zahtevale produženu upotrebu steroida ili drugih imunosupresivnih agenasa u poslednje 2 godine nisu bili pogodni za ovu studiju. Lek Rybrevant je primenjivan intravenski u dozi od 1050 mg kod pacijenata telesne mase < 80 kg ili u dozi od 1400 mg kod pacijenata telesne mase ≥ 80 kg, jednom nedeljno tokom 4 nedelje, a zatim jednom u 2 nedelje počevši od 5. nedelje sve do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarni parametar praćenja efikasnosti bila je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) po proceni istraživača, definisana kao kompletni odgovor (engl. *complete response*, CR) ili delimični odgovor (engl. *partial response*, PR) na osnovu kriterijuma RECIST v1.1. Uz to, primarni parametar praćenja ocenjivao je i nezavisni centralni odbor za koji je važio slepi princip (engl. *blinded independent central review*, BICR). Sekundarni parametri praćenja efikasnosti uključivali su i trajanje odgovora (DOR).

Medijana starosti je bila 62 godine (raspon: 36–84), od kojih je 41% pacijenata bilo starosti ≥ 65 godina; 61% su bile žene; i 52% su bili pripadnici azijske, a 37% bele rase. Medijana broja prethodnih terapija je bila 2 (raspon: 1 do 7 terapija). Na početku ispitivanja, kod 29% ispitanika ECOG performans status (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, po kriterijumima Istočne kooperativne grupe za onkologiju) je bio 0, a kod 70% ispitanika je bio ocenjen sa 1; 57% ispitanika nisu nikada pušili; 100% ispitanika su imali karcinom 4. stadijuma; a 25% su već primali terapiju za lečenje metastaza na mozgu. Insercije u egzonu 20 zabeležene su kod 8 različitih rezidua; najčešći rezidui bili su A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%), i N771 (11%).

Rezultati efikasnosti su objedinjeni u Tabeli 11.

Tabela 11: Rezultati efikasnosti iz ispitivanja CHRYSLIS

	Procena istraživača (N=114)
Ukupna stopa odgovora^{a, b} (95% CI)	37% (28%, 46%)
Potpun odgovor	0%
Delimičan odgovor	37%
Trajanje odgovora	
Medijana ^c (95% CI), meseci	12,5 (6,5; 16,1)
Pacijenti sa DOR ≥ 6 meseci	64%

CI = Interval pouzdanosti

^a Potvrđeni odgovor

^b Rezultati ORR i DOR po oceni istraživača bili su u skladu s procenom BICR; ORR je po proceni BICR bila 43% (34%, 53%), sa stopom CR od 3% i stopom PR od 40%, medijana DOR po proceni BICR bila je 10,8 meseci (95% CI: 6,9; 15,0), a po proceni BICR bilo je 55% pacijenata sa DOR ≥ 6 meseci.

^c Na osnovu procene izvršene *Kaplan-Meier*-ovom metodom.

Anti-tumorska aktivnost je zabeležena kod svih ispitivanih podvrsta mutacija.

Stariji pacijenti

Nije bilo sveukupne razlike u efikasnosti između pacijenata starosti ≥ 65 godina i pacijenata < 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Rybrevant u svim podgrupama pedijatrijske populacije za nemikrocelularni karcinom pluća (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Na osnovu podataka sa primenom leka Rybrevant kao monoterapije, za amivantamab površina ispod krive koncentracije u funkciji vremena ($PIK_{1 \text{ nedelja}}$) se povećava proporcionalno sa dozom u rasponu doza od 350 do 1750 mg.

Na osnovu simulacija po modelu populacione farmakokinetike, $PIK_{1 \text{ nedelja}}$ je bila približno 2,8-puta veća posle pete doze za dozni režim primene na svake 2 nedelje, a 2,6 puta veća posle četvrte doze za dozni režim primene na svake 3 nedelje. Koncentracije amivantamaba u stanju ravnoteže dostignute su do 13. nedelje i za dozni režim primene na svake 3 i na svake 2 nedelje, a sistemska akumulacija bila je 1,9-ostruka.

Distribucija

Na osnovu individualnih parametara procene FK za amivantamab u populacionoj analizi FK, geometrijska sredina (CV%) ukupnog volumena distribucije iznosi 5,12 (27,8%) L, nakon primene preporučene doze leka Rybrevant.

Eliminacija

Na osnovu individualnih parametara procene FK za amivantamab u populacionoj analizi FK, geometrijska sredina (CV%) linearnog klirensa (CL) iznosila je 0,266 (30,4%) L/dan, a terminalno poluvreme eliminacije povezano sa linearnim klirensom iznosilo je 13,7 (31,9%) dana.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nisu zabeležene klinički značajne razlike u farmakokinetici amivantamaba u odnosu na starost pacijenata (27-87 godina).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije zabeležen klinički značajan uticaj na farmakokinetiku amivantamaba kod pacijenata sa blagim ($60 \leq \text{klirens kreatinina [CrCl]} < 90 \text{ mL/min}$) i umerenim ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$) oštećenjem funkcije bubrega. Uticaj teškog oštećenja funkcije bubrega ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ mL/min}$) na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

Malo je verovatno da će promene u funkciji jetre da imaju uticaj na eliminaciju amivantamaba jer se molekuli na bazi IgG1, kao što je amivantamab, ne metabolišu hepatičkim putevima.

Nije zabeležen klinički značajan uticaj na farmakokinetiku amivantamaba kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre [(ukupni bilirubin $\leq$ GGN (gornja granica normalnih vrednosti) i AST $>$ GGN) ili (GGN $<$ ukupni bilirubin $\leq 1,5 \times$ GGN)]. Uticaj umerenog (ukupni bilirubin 1,5 do 3 puta

veći od GGN) i teškog (ukupni bilirubin > 3 puta veći od GGN) oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika leka Rybrevant nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza, pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik po ljude.

Karcinogenost i mutagenost

Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama kojim bi se utvrdio karcinogeni potencijal amivantamaba. Rutinska ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenosti po pravilu nisu primenljiva na biološke lekove jer veliki proteini ne mogu difuzijom da uđu u ćelije i ne mogu da stupe u interakciju sa DNK ili hromozomskim materijalom.

Reproduktivna toksičnost

Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama kojima bi se procenio uticaj leka na reprodukciju i razvoj ploda; međutim, na osnovu mehanizma dejstva, amivantamab može da naškodi plodu ili dovede do razvojnih anomalija. Kao što je zabeleženo u literaturi, smanjenje, eliminacija ili poremećaj embrio fetalne ili majčine EGFR signalizacije može da spreči implantaciju i dovede do gubitka embriona/fetusa u različitim fazama gestacije (dejstvom na razvoj placente), dovede do razvojnih anomalija u brojnim organima ili rane smrti preživelih fetusa. Slično tome, deaktivacija ('knockout') MET-a ili njegovog liganda hepatocitnog faktora rasta (engl. *hepatocyte growth factor*, HGF) bilo je smrtonosno po embrion zbog teških poremećaja u razvoju placente, i fetusi su imali mane u razvoju mišića u brojnim organima. Poznato je da humani IgG1 prolazi kroz placentu; prema tome, amivantamab ima potencijal da se prenese sa majke na fetus u razvoju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Etilendiamintetrasirćetna kiselina (EDTA) dinatrijumova so, dihidrat
L-histidin
L-histidin-hidrohlorid, monohidrat
L-metionin
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, izuzev onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon razblaživanja

Hemijska i fizička stabilnost razblaženog leka potvrđena je za 10 sati na temperaturi od 15°C do 25°C pri sobnom osvetljenju. Sa mikrobiološke tačke gledišta, izuzev ako metoda razblaživanja isključuje

rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja ovog leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

7 mL koncentrata za rastvor za infuziju se nalazi u staklenoj bočici (staklo tip I), zapremine 8 mL, sa elastomernim čepom i aluminijumskom kapicom sa *flip-off* poklopcem. 1 bočica sadrži 350 mg amivantamaba.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 7 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pripremiti rastvor za intravensku infuziju korišćenjem aseptične tehnike na sledeći način:

Priprema

- Utvrditi potrebnu dozu i broj potrebnih bočica leka Rybrevant na osnovu početne telesne mase pacijenta (videti odeljak 4.2). Jedna bočica sadrži 350 mg amivantamaba.
- Za primenu na svake 2 nedelje, pacijenti težine < 80 kg primaju 1050 mg, a pacijenti ≥ 80 kg, 1400 mg jednom nedeljno do ukupno 4 doze, i potom na svake 2 nedelje počevši od 5. nedelje.
- Za primenu na svake 3 nedelje, pacijenti težine < 80 kg primaju 1400 mg jednom nedeljno do ukupno 4 doze, a potom 1750 mg na svake 3 nedelje počevši od 7. nedelje, a pacijenti težine ≥ 80 kg, 1750 mg jednom nedeljno do ukupno 4 doze, a potom 2100 mg na svake 3 nedelje počevši od 7. nedelje.
- Proverite da li je rastvor leka Rybrevant bezbojan do bleđožut. Nemojte koristiti ako je rastvor promenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.
- Iz infuzione kese koja sadrži 250 mL rastvora glukoze koncentracije 5% ili sterilnog rastvora natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/mL (0,9%) izvucite zapreminu rastvora jednaku zapremini leka Rybrevant koju treba dodati u kesu za infuziju i bacite je (za svaku bočicu iz infuzione kese treba izvući i baciti 7 mL rastvora za razblaživanje). Infuzione kese moraju biti napravljene od polivinil-hlorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ili poliolefinske mešavine (PP+PE)
- Iz svake bočice izvucite 7 mL leka Rybrevant i dodajte ih u kesu za infuziju. Svaka bočica sadrži dodatnih 0,5 mL leka da bi se iz nje mogla izvući dovoljna zapremina. Konačna zapremina rastvora u kesi za infuziju treba da bude 250 mL. Bacite sav neupotrebljen lek koji je preostao u bočici.
- Pažljivo okrenite kesu da se rastvor promeša. Nemojte tresti.
- Pre primene vizuelno pregledajte rastvor da li sadrži čestice ili je promenio boju. Nemojte ga upotrebiti ako je promenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.

Primena

- Razblaženi rastvor se primenjuje u intravenskoj infuziji korišćenjem kompleta za infuziju koji ima regulator protoka i ugrađeni sterilni, apirogeni, filter od polietarsulfona (PES) sa malom

sposobnošću vezivanja proteina (veličina pora od 0,22 ili 0,2 mikrometra). Komplet za davanje leka mora da bude napravljen od poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), PVC, PP, ili PE.

- Komplet za primenu sa filterom se u cilju provere protoka mora isprati rastvorom glukoze koncentracije 5% ili rastvorom natrijum-hlorida koncentracije 0,9% pre početka svake infuzije leka Rybrevant.
- Lek Rybrevant se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima u istoj intravenskoj liniji.
- Razblaženi rastvor treba primeniti u roku od 10 sati (uključujući i trajanje infuzije) na sobnoj temperaturi (15°C do 25°C) i na sobnom osvetljenju.
- Zbog učestalosti pojave reakcija na infuziju tokom primene prve doze, amivantamab treba primeniti infuzijom u perifernu venu 1. i 2. nedelje; infuzija kroz centralnu liniju može da se primenjuje narednih nedelja kada je rizik od reakcija na infuziju manji. Za brzinu infuzije videti odeljak 4.2.

Odlaganje

Ovaj lek je namenjen samo za jednokratnu upotrebu i sva neiskorišćena količina koja se ne upotrebi u roku od 10 sati se mora ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd- Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 000456549 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.02.2023.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.08.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2025.