

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rybrevent 350 mg solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Un flacon de 7 mL contient 350 mg d'amivantamab.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

Posologie

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

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

Tableau 1 : Dose recommandée de Rybrevant

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

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

Tableau 2 : Calendrier d'administration de Rybrevant

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

Durée du traitement

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

Oubli de dose

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

Modifications de la dose

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

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

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

Réactions liées à la perfusion

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

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

Réactions cutanées et unguéales

Si le patient développe une réaction cutanée ou unguéale de grade 2, des soins de support doivent être initiés ; s'il n'y a aucune amélioration après 2 semaines, une diminution de la dose devra être envisagée (voir Tableau 3). Si le patient développe une réaction cutanée ou unguéale de grade 3, des soins de support doivent être initiés, et l'interruption de Rybrevant doit être envisagée jusqu'à l'amélioration de l'effet indésirable. Après retour de la réaction cutanée ou unguéale à un grade ≤ 2 , Rybrevant doit être

repris à une dose réduite. Si le patient développe une réaction cutanée de grade 4, Rybrevant doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.4).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Le traitement par Rybrevant doit être suspendu si une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou des effets indésirables de type PID sont suspectés. Si la PID ou les effets indésirables de type PID (par exemple : pneumopathie inflammatoire) sont confirmés, Rybrevant doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.4).

Médicaments concomitants recommandés

Afin de réduire le risque de RLP, des antihistaminiques, des antipyrétiques et des glucocorticoïdes doivent être administrés avant la perfusion (Semaine 1, Jours 1 et 2) (voir Tableau 4). Pour les doses suivantes, des antihistaminiques et des antipyrétiques doivent être administrés. Des antiémétiques doivent être administrés si nécessaire.

Tableau 4 : Schéma posologique des prémédications

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

* Requis avant chaque administration.

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

Populations particulières

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Mode d'administration

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

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

Débit de perfusion

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

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Réactions liées à la perfusion

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

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

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

Pneumopathie interstitielle diffuse

Une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou des effets indésirables de type PID (par exemple une pneumopathie inflammatoire) ont été rapportés chez des patients traités par l'amivantamab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme évocateur d'une PID/pneumopathie inflammatoire (par exemple dyspnée, toux, fièvre). Si des symptômes apparaissent, le traitement par Rybrevant doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes. Toute suspicion de PID ou d'effets indésirables de type PID doit être évaluée et un traitement approprié doit être initié si nécessaire. Rybrevant devra être définitivement arrêté chez les patients pour lesquels la PID ou les effets indésirables de type PID sont confirmés (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées et unguéales

Des rashes (incluant des dermatites acnéiformes), un prurit et une sécheresse cutanée sont survenus chez des patients traités par amivantamab (voir rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux patients de limiter leur exposition au soleil pendant le traitement par Rybrevant et au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Il est conseillé de porter des vêtements couvrants et d'utiliser une crème solaire anti-UVA/UVB à large spectre. Une crème émolliente sans alcool est recommandée pour les zones sèches. Si des réactions cutanées apparaissent, des dermocorticoïdes et des antibiotiques topiques et/ou oraux doivent être administrés. Pour les événements de grade 3 ou de grade 2 mal tolérés, des antibiotiques systémiques et des corticoïdes oraux doivent également être administrés. Les patients doivent être orientés rapidement vers un dermatologue en cas d'apparition d'un rash sévère, d'aspect ou de localisation atypique, ou en l'absence d'amélioration au cours des 2 semaines qui suivent cette apparition. En fonction de la sévérité, l'administration de Rybrevant devra être poursuivie à une dose réduite, interrompue, ou bien définitivement arrêtée (voir rubrique 4.2).

Un cas de nécrolyse épidermique toxique (NET) a été rapporté. Le traitement par ce médicament doit être arrêté si une NET est confirmée.

Affections oculaires

Des affections oculaires, incluant des kératites, sont survenues chez des patients traités par l'amivantamab (voir rubrique 4.8). Les patients dont les symptômes oculaires s'aggravent doivent rapidement être orientés vers un ophtalmologiste et le port des lentilles de contact doit être interrompu jusqu'à ce que les symptômes soient évalués. Pour les ajustements posologiques en cas d'affections oculaires de grade 3 ou 4, voir rubrique 4.2.

Teneur en sodium

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. S'agissant d'un anticorps monoclonal IgG1, il est peu probable que l'excrétion rénale et la métabolisation par les enzymes hépatiques constituent les voies d'élimination principales de l'amivantamab intact. Ainsi, on ne s'attend pas à ce que des variations des enzymes métabolisant les médicaments affectent l'élimination de l'amivantamab. En raison de la forte

affinité pour un épitope unique sur l'EGFR et MET, on ne s'attend pas à une altération des enzymes métabolisant les médicaments par l'amivantamab.

Vaccins

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'efficacité et la sécurité des vaccins chez les patients traités par amivantamab. L'utilisation de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués est à éviter chez les patients en cours de traitement par amivantamab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes susceptibles de procréer/Contraception

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant 3 mois après l'arrêt du traitement par l'amivantamab.

Grossesse

Il n'existe pas de données chez l'homme pour évaluer le risque lié à l'utilisation de l'amivantamab au cours de la grossesse. Aucune étude de reproduction n'a été conduite chez l'animal pour évaluer le risque lié au médicament. L'administration de molécules inhibitrices de l'EGFR et de MET chez des animaux en gestation a entraîné une augmentation de l'incidence des troubles du développement embryofœtal, de la létalité embryonnaire et des avortements. Par conséquent, compte tenu de son mécanisme d'action et des résultats sur les modèles animaux, l'amivantamab pourrait nuire au fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. L'amivantamab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que le bénéfice du traitement pour la femme soit considéré comme supérieur au risque pour le fœtus. Si la patiente débute une grossesse alors qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si l'amivantamab est excrété dans le lait maternel. Chez l'homme, on sait que les IgG sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours qui suivent la naissance, puis que leur taux diminue pour atteindre de faibles concentrations peu après. Bien que les IgG soient probablement dégradées dans le tractus gastro-intestinal de l'enfant allaité et ne soient pas absorbées, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu durant cette courte période juste après la naissance. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec amivantamab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de l'amivantamab sur la fertilité humaine. Dans les études chez l'animal, les effets sur la fertilité des mâles et des femelles n'ont pas été évalués.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rybrevent peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Veuillez consulter la rubrique 4.8 (par exemple : sensations vertigineuses, fatigue, troubles de la vision). Si les patients présentent des symptômes liés au traitement, notamment des effets indésirables impactant la vision ou affectant leur capacité de concentration et de réaction, il est recommandé de ne pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à disparition des effets.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient des rashes (76 %), des réactions liées à la perfusion (67 %), une toxicité pour les ongles (47 %), une hypoalbuminémie (31 %), des œdèmes (26 %), une fatigue (26 %), une stomatite (24 %), des nausées (23 %) et une constipation (23 %). Les effets indésirables graves incluaient des PID (1,3 %), des RLP (1,1 %) et des rashes (1,1 %). Trois pour cent des patients ont arrêté Rybrevent en raison d'effets indésirables. Les

effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement étaient les RLP (1,1 %), les PID (0,5 %), et une toxicité pour les ongles (0,5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 6 résume les effets indésirables liés au médicament survenus chez les patients ayant reçu l'amivantamab.

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

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

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

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

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Tous grade (%)	Grade 3-4 (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hypoalbuminémie ^a (voir rubrique 5.1)	Très fréquent	31	2*
Appétit diminué		16	0,5*
Hypocalcémie		10	0,3*
Hypokaliémie	Fréquent	9	2
Hypomagnésémie		8	0
Affections du système nerveux			
Sensation vertigineuse ^b	Très fréquent	13	0,3*
Affections oculaires			
Défauts visuels ^c	Fréquent	3	0
Croissance des cils ^d		1	0
Autres troubles oculaires ^e		6	0
Kératite	Peu fréquent	0,5	0
Uvéite		0,3	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie interstitielle diffuse ^f	Fréquent	3	0,5*
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	11	2*
Stomatite ^g		24	0,5*
Nausées		23	0,5*
Constipation		23	0
Vomissements		12	0,5*
Douleur abdominale ^h	Fréquent	9	0,8*
Affections hépatobiliaires			
Alanine aminotransférase augmentée	Très fréquent	15	2
Aspartate aminotransférase augmentée		13	1
Phosphatase alcaline sanguine augmentée		12	0,5*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Rash ⁱ	Très fréquent	76	3*
Toxicité pour les ongles ^j		47	2*
Sècheresse cutanée ^k		19	0
Prurit		18	0

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

* Evènements de grade 3 uniquement

^a Hypoalbuminémie : albumine sanguine diminuée, hypoalbuminémie

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

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

^d Croissance des cils : croissance des cils, trichomégalie

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

^f Pneumopathie interstitielle diffuse : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire

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

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

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

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

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

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

^m Fatigue : asthénie, fatigue

Description d'une sélection d'effets indésirables

Réactions liées à la perfusion-

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

Pneumopathie interstitielle diffuse

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

Réactions cutanées et unguéales

Des rashes (incluant des dermatites acnéiformes), un prurit et une sécheresse cutanée sont survenus chez 76 % des patients traités par l'amivantamab. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, des événements de type rash de grade 3 étant survenu chez 3 % des patients. Des rashes ont conduit à l'arrêt de l'amivantamab chez 0,3 % des patients. Les rashes se sont généralement développés au cours des 4 premières semaines de traitement, avec un délai médian d'apparition de 14 jours. Une toxicité unguéale est survenue chez des patients traités par l'amivantamab. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2, une toxicité unguéale de grade 3 étant survenue chez 1,8 % des patients (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires

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

Autres populations particulières

Personnes âgées

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

Immunogénicité

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

Albumine

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

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

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

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

IC = Intervalle de confiance

^a Réponse confirmée

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

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

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

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

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

Approbation conditionnelle

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

Distribution

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

Élimination

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

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée selon l'âge (32-87 ans).

Insuffisance rénale

Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ($60 \leq$ clairance de la créatinine [ClCr] < 90 mL/min) ou modérée ($29 \leq$ ClCr < 60 mL/min). L'effet d'une insuffisance rénale sévère ($15 \leq$ ClCr < 29 mL/min) sur la pharmacocinétique de l'amivantamab n'est pas connu.

Insuffisance hépatique

Il est peu probable que les modifications au niveau de la fonction hépatique aient un effet sur l'élimination de l'amivantamab car les molécules de type IgG1 telles que l'amivantamab ne sont pas métabolisées par voie hépatique.

En cas d'insuffisance hépatique légère [(bilirubine totale \leq LSN et ASAT $>$ LSN) ou (LSN $<$ bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN)], aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique de l'amivantamab. L'effet d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN) ou sévère (bilirubine totale $>$ 3 fois la LSN) sur la pharmacocinétique de l'amivantamab n'est pas connu.

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Cancérogénicité et mutagénicité

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

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude n'a été conduite chez l'animal pour évaluer les effets sur la reproduction et le développement fœtal ; cependant, compte-tenu de son mécanisme d'action, l'amivantamab peut nuire au fœtus ou entraîner des troubles du développement. D'après les données de la littérature, la réduction, l'interruption ou la perturbation de la voie de signalisation de l'EGFR chez la mère, l'embryon ou le fœtus, peut empêcher la nidation, provoquer des pertes de l'embryon ou du fœtus à différents stades de la gestation (au travers d'effets sur le développement placentaire), provoquer des anomalies dans le développement de multiples organes ou une mort prématurée chez les fœtus ayant survécu. De même, l'inhibition de MET ou de son ligand, le facteur de croissance des hépatocytes (HGF), a eu des effets létaux pour l'embryon en raison de perturbations importantes du développement placentaire, et a entraîné des troubles du développement musculaire au niveau de multiples organes chez le fœtus. Les IgG1 humaines sont connues pour traverser le placenta. En conséquence, la transmission de l'amivantamab de la mère au fœtus est possible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sel disodique dihydraté d'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA)

L-histidine

Chlorhydrate de L-histidine monohydraté

L-Méthionine

Polysorbate 80 (E433)

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Après dilution

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Préparation

- Déterminer la dose requise (1 050 mg pour les patients < 80 kg ou 1 400 mg pour les patients ≥ 80 kg) et le nombre de flacons de Rybrevant nécessaires en fonction du poids du patient à l'initiation du traitement (voir rubrique 4.2). Chaque flacon contient 350 mg d'amivantamab.
- Vérifier que la solution de Rybrevant est incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser en cas de changement de coloration ou si des particules étrangères sont observées.
- Prélever puis jeter un volume de solution de glucose à 5 % ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) de la poche pour perfusion de 250 mL, égal au volume requis de solution de Rybrevant à ajouter (jeter 7 mL de diluant de la poche pour perfusion pour chaque flacon). Les poches pour perfusion doivent être constituées de polychlorure de vinyle (PVC), de polypropylène (PP), de polyéthylène (PE), ou de polyoléfine mixte (PP+PE).
- Prélever 7 mL de Rybrevant de chaque flacon nécessaire, puis les ajouter dans la poche pour perfusion. Chaque flacon contient un surplus de 0,5 mL afin de garantir un volume extractible suffisant. Le volume final dans la poche pour perfusion doit être de 250 mL. Jeter toute fraction inutilisée restant dans le flacon.
- Retourner doucement la poche pour mélanger la solution. Ne pas agiter.
- Avant administration, inspecter visuellement afin de vérifier l'absence de particules étrangères et de changement de coloration. Ne pas utiliser si un changement de coloration ou des particules étrangères sont observées.

Administration

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

Élimination

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

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

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

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

EU/1/21/1594/001

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlande

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a, du règlement (CE) n°726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'amivantamab dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, le titulaire de l'AMM devra soumettre les résultats de l'étude 61186372NSC3001, une étude de Phase 3, randomisée, en ouvert, comparant l'amivantamab associé à un traitement par carboplatine-pemetrexed versus carboplatine-pemetrexed, en 1 ^{ère} ligne chez les patients atteints de CBNPC avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20	31/03/2024

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rybrevant 350 mg solution à diluer pour perfusion
amivantamab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de 7 mL contient 350 mg d'amivantamab (50 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA), L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour utilisation par voie intraveineuse après dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/21/1594/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Rybrevant 350 mg solution à diluer stérile
amivantamab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

7 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Rybrevent 350 mg solution à diluer pour perfusion amivantamab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Rybrevent et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Rybrevent
3. Comment Rybrevent est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rybrevent
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rybrevent et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Rybrevent

Rybrevent est un médicament anticancéreux. Il contient une substance active, « l'amivantamab », qui est un anticorps (un type de protéine) conçu pour reconnaître et se lier à des cibles spécifiques dans le corps.

Dans quels cas Rybrevent est-il utilisé

Rybrevent est utilisé chez l'adulte présentant un type de cancer du poumon appelé « cancer bronchique non à petites cellules ». Il est utilisé lorsque le cancer s'est propagé dans d'autres parties de votre corps et est associé à certaines modifications (mutations par insertion dans l'exon 20) au niveau d'un gène appelé « EGFR ».

Comment agit Rybrevent

La substance active de Rybrevent, l'amivantamab, cible deux protéines retrouvées au niveau des cellules cancéreuses :

- le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), et
- le facteur de transition mésenchymato-épithéliale (MET).

Ce médicament agit en se fixant à ces protéines. Cela peut aider à ralentir ou arrêter la croissance de votre cancer du poumon. Cela peut également aider à réduire la taille de la tumeur.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Rybrevent

N'utilisez jamais Rybrevent

- si vous êtes allergique à l'amivantamab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes dans la situation ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant que ce médicament vous soit administré.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant que l'on vous administre Rybrevant si :

- vous avez déjà souffert d'une inflammation au niveau de vos poumons (maladie appelée « pneumopathie interstitielle diffuse » ou « pneumopathie inflammatoire »).

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables suivants pendant votre traitement par ce médicament (voir rubrique 4 pour plus d'informations) :

- Tout effet indésirable survenant pendant que le médicament vous est administré à travers une veine.
- Difficulté soudaine à respirer, toux ou fièvre pouvant suggérer une inflammation au niveau des poumons.
- Problèmes cutanés. Durant le traitement par ce médicament, afin de réduire le risque de problèmes cutanés, ne vous exposez pas au soleil, portez des vêtements qui protègent votre peau, appliquez de l'écran solaire, et utilisez régulièrement des produits hydratants pour votre peau et vos ongles. Vous devrez continuer à suivre ces mesures jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.
- Problèmes oculaires. Si vous présentez des troubles de la vision ou une douleur au niveau des yeux, contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. Si vous utilisez des lentilles de contact et présentez de nouveaux symptômes oculaires, arrêtez l'utilisation des lentilles de contact et parlez-en immédiatement à votre médecin.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans. En effet, on ne sait pas si ce médicament est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Rybrevant

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Contraception

- Si vous êtes susceptible de débiter une grossesse, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par Rybrevant et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

- Si vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez être enceinte ou prévoyez d'avoir un enfant, informez votre médecin ou infirmier/ère avant que l'on vous administre ce médicament.
- Il est possible que ce médicament puisse nuire aux enfants à naître. Si vous débutez une grossesse au cours du traitement par ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. Votre médecin et vous déciderez si le bénéfice pour vous de poursuivre ce traitement est supérieur au risque pour votre enfant à naître.

Allaitement

On ne sait pas si Rybrevant passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin avant l'administration de ce médicament. Votre médecin et vous déciderez si le bénéfice de l'allaitement est supérieur au risque pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous vous sentez fatigué, si vous avez une sensation vertigineuse, ou si vos yeux sont irrités ou votre vision affectée après l'administration de Rybrevant, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.

Rybrevant contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Cependant, avant que Rybrevant vous soit administré, il peut être

mélangé à une solution contenant du sodium. Si vous suivez un régime alimentaire pauvre en sodium, parlez-en à votre médecin.

3. Comment Rybrevant est-il administré

Quelle dose vous est administrée ?

Votre médecin calculera la dose de Rybrevant adaptée à votre situation. La dose dépendra de votre poids lors de l'initiation de votre traitement.

La dose recommandée de Rybrevant est de :

- 1 050 mg si vous pesez moins de 80 kg.
- 1 400 mg si vous pesez 80 kg ou plus.

Comment le médicament est-il administré

Ce médicament vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère. L'administration se fait dans une veine sous forme de perfusion (« perfusion intraveineuse ») pendant plusieurs heures.

Rybrevant est administré comme suit :

- une fois par semaine pendant les 4 premières semaines.
- Puis, une fois toutes les 2 semaines à partir de la Semaine 5, aussi longtemps que le traitement vous apporte un bénéfice

La première semaine de traitement, votre médecin vous administrera la dose de Rybrevant de façon fractionnée sur 2 jours consécutifs.

Médicaments administrés au cours du traitement par Rybrevant

Avant chaque perfusion de Rybrevant, vous recevrez des médicaments qui aident à diminuer le risque de réactions liées à la perfusion. Ceux-ci peuvent inclure :

- des médicaments utilisés contre les réactions allergiques (antihistaminiques)
- des médicaments utilisés contre l'inflammation (corticoïdes)
- des médicaments utilisés contre la fièvre (tels que le paracétamol).

Vous pourrez également recevoir d'autres médicaments selon les symptômes que vous pourrez présenter.

Si vous avez reçu plus de Rybrevant que vous n'auriez dû

Ce médicament vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Dans le cas peu probable où on vous en administrerait trop (surdosage), votre médecin surveillera l'apparition d'effets indésirables.

Si vous oubliez votre rendez-vous prévu pour recevoir Rybrevant

Il est très important que vous vous rendiez à tous vos rendez-vous. Si vous ne pouvez pas vous rendre à votre rendez-vous, planifiez-en un autre dès que possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Signes de réactions liées à la perfusion - tels que frissons, sensation de souffle court, envie de vomir (nausées), rougissements, gêne au niveau du thorax ou vomissements pendant que le médicament vous est administré. Ceci peut survenir surtout lors de la première dose. Votre médecin pourra vous donner d'autres médicaments, ou il pourra être nécessaire de ralentir ou d'arrêter la perfusion.
- Problèmes cutanés - tels qu'une éruption cutanée (incluant de l'acné), une infection de la peau autour des ongles, une sécheresse de la peau, des démangeaisons, une douleur ou une rougeur de la peau. Informez votre médecin si les problèmes au niveau de votre peau ou de vos ongles s'aggravent.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Problèmes oculaires - tels qu'une sécheresse oculaire, un gonflement de la paupière, une démangeaison au niveau des yeux, des troubles de la vision, une croissance des cils.
- Signes d'une inflammation au niveau des poumons - tels que difficulté soudaine à respirer, toux ou fièvre. Ceci pourrait entraîner des dommages permanents (« pneumopathie interstitielle diffuse »). Votre médecin peut souhaiter l'arrêt du traitement par Rybrevant si vous développez cet effet indésirable.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Inflammation au niveau de la cornée (partie avant de l'œil)
- Inflammation à l'intérieur de l'œil pouvant affecter la vision
- Eruption cutanée engageant le pronostic vital, associant l'apparition de cloques et la peau qui pèle sur une grande partie du corps (nécrolyse épidermique toxique),

Autres effets indésirables

Informez votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- faible taux d' « albumine », une protéine présente dans le sang
- gonflement causé par l'accumulation de liquide dans le corps
- sensation de forte fatigue
- plaies buccales
- constipation ou diarrhée
- diminution de l'appétit
- augmentation du taux de l'enzyme hépatique « alanine aminotransférase » dans le sang, signe possible de problèmes hépatiques
- augmentation du taux de l'enzyme hépatique « aspartate aminotransférase » dans le sang, signe possible de problèmes hépatiques
- sensation vertigineuse
- augmentation du taux de l'enzyme « phosphatase alcaline » dans le sang
- courbatures
- faible taux de calcium dans le sang

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleur à l'estomac
- faible taux de potassium dans le sang
- faible taux de magnésium dans le sang.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rybrevant

Rybrevant sera conservé à l'hôpital ou à la clinique.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rybrevant

- La substance active est l'amivantamab. Un mL de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg d'amivantamab. Un flacon de 7 mL de solution à diluer contient 350 mg d'amivantamab.
- Les autres composants sont l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA), la L-histidine, le chlorhydrate de L-histidine monohydraté, la L-méthionine, le polysorbate 80, le saccharose et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Comment se présente Rybrevant et contenu de l'emballage extérieur

Rybrevant est une solution à diluer pour perfusion et se présente sous forme de liquide incolore à jaune pâle. Ce médicament est disponible dans une boîte en carton contenant 1 flacon en verre de 7 mL de solution à diluer.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél : +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tél. : +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tél : +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB « JOHNSON & JOHNSON » Eesti filiaal
Tél : +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ : +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tél : +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél. : 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tél : +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tél : 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB “JOHNSON & JOHNSON”
Tél. : +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél : +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tél. : +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tél. : +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tél : +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tél : +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tél. : +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tél. : +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tél : +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tél : +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tél. : 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB « JOHNSON & JOHNSON » filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tél. : +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tél: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous.

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

Préparation

- Déterminer la dose requise (1 050 mg ou 1 400 mg) et le nombre de flacons de Rybrevant nécessaires en fonction du poids du patient à l'initiation du traitement. Chaque flacon de Rybrevant contient 350 mg d'amivantamab.
- Vérifier que la solution de Rybrevant est incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser en cas de changement de coloration ou si des particules étrangères sont observées.
- Prélever puis jeter un volume de solution de glucose à 5 % ou de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) de la poche pour perfusion de 250 mL, égal au volume requis de solution de Rybrevant à ajouter (jeter 7 mL de diluant de la poche pour perfusion pour chaque flacon). Les poches pour perfusion doivent être constituées de polychlorure de vinyle (PVC), de polypropylène (PP), de polyéthylène (PE), ou de polyoléfine mixte (PP+PE).
- Prélever 7 mL de Rybrevant de chaque flacon nécessaire, puis les ajouter dans la poche pour perfusion. Chaque flacon contient un surplus de 0,5 mL afin de garantir un volume extractible suffisant. Le volume final dans la poche pour perfusion doit être de 250 mL. Jeter toute fraction inutilisée restant dans le flacon.
- Retourner doucement la poche pour mélanger la solution. Ne pas agiter.
- Avant administration, inspecter visuellement le produit pour vérifier l'absence de particules étrangères et de changement de coloration. Ne pas utiliser si un changement de coloration ou des particules étrangères sont observées.

Administration

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

Élimination

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