

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rybrevant 1 600 mg soluzione iniettabile

Rybrevant 2 240 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rybrevant 1 600 mg soluzione iniettabile

Un mL di soluzione iniettabile contiene 160 mg di amivantamab.

Un flaconcino da 10 mL di soluzione iniettabile contiene 1 600 mg di amivantamab.

Rybrevant 2 240 mg soluzione iniettabile

Un mL di soluzione iniettabile contiene 160 mg di amivantamab. Un flaconcino da 14 mL di soluzione iniettabile contiene 2 240 mg di amivantamab.

Amivantamab è un anticorpo bispecifico basato sull'immunoglobulina G1 (IgG1) completamente umano diretto contro i recettori del fattore di crescita dell'epidermide (*epidermal growth factor*, EGF) e della transizione mesenchima-epidermide (*mesenchymal-epidermal transition*, MET), prodotto in una linea cellulare di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese [*Chinese Hamster Ovary*, CHO]) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti:

Un mL di soluzione contiene 0,6 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La formulazione sottocutanea di Rybrevant è indicata:

- in associazione con lazertinib per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR.
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti dell'EGFR, dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con la formulazione sottocutanea di Rybrevant deve essere iniziato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di medicinali oncologici.

Prima di iniziare la terapia con la formulazione sottocutanea di Rybrevant, deve essere stabilito lo stato mutazionale dell'EGFR nei campioni di tessuto tumorale o di plasma utilizzando un metodo di analisi validato. Se non viene rilevata alcuna mutazione in un campione di plasma, il tessuto tumorale deve essere testato, se disponibile in quantità e qualità sufficienti, a causa del rischio di risultati falsi negativi utilizzando un test sul plasma. Una volta stabilito lo stato mutazionale dell'EGFR, non è necessario ripetere il test (vedere paragrafo 5.1).

La formulazione sottocutanea di Rybrevant deve essere somministrata da un operatore sanitario con accesso a supporto medico appropriato per gestire le reazioni correlate alla somministrazione in caso si verificano.

Posologia

Devono essere somministrate premedicazioni per ridurre il rischio di reazioni correlate alla somministrazione con la formulazione sottocutanea di Rybrevant (vedere di seguito “Modifiche della dose” e “Medicinali concomitanti raccomandati”).

Le dosi raccomandate della formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib o in monoterapia in base al peso corporeo al basale sono indicate nella Tabella 1.

Tabella 1. Dose raccomandata della formulazione sottocutanea di Rybrevant

Peso corporeo al basale*	Dose raccomandata	Schema posologico
Inferiore a 80 kg	1 600 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Settimanale (totale di 4 dosi) dalla Settimana 1 alla 4 • Ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 in poi
Superiore o uguale a 80 kg	2 240 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Settimanale (totale di 4 dosi) dalla Settimana 1 alla 4 • Ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 in poi

* Non sono necessari aggiustamenti della dose per successive variazioni del peso corporeo.

Quando utilizzato in associazione con lazertinib, si raccomanda di somministrare la formulazione sottocutanea di Rybrevant in qualsiasi momento dopo lazertinib, se viene somministrato lo stesso giorno. Fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di lazertinib per le informazioni sul dosaggio raccomandato.

Durata del trattamento

Si raccomanda di trattare i pazienti con la formulazione sottocutanea di Rybrevant fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Dose mancata

Se una dose della formulazione sottocutanea di Rybrevant viene saltata tra le Settimane da 1 a 4, deve essere somministrata entro 24 ore. Se una dose della formulazione sottocutanea di Rybrevant viene saltata dalla Settimana 5 in poi, deve essere somministrata entro 7 giorni. In caso contrario, la dose saltata non deve essere somministrata e la dose successiva deve essere somministrata secondo lo schema posologico abituale.

Modifiche della dose

La somministrazione deve essere interrotta in caso di reazioni avverse di Grado 3 o 4 fino alla risoluzione della reazione avversa al \leq Grado 1 o al basale. Se l'interruzione è di 7 giorni o più breve, riprendere la somministrazione alla dose corrente. Se l'interruzione supera i 7 giorni, si raccomanda di riprendere il trattamento a una dose ridotta, come indicato nella Tabella 2. Vedere anche le modifiche specifiche della dose per reazioni avverse specifiche nella Tabella 2 di seguito riportata.

Se utilizzato in associazione con lazertinib, fare riferimento al paragrafo 4.2 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto di lazertinib per le informazioni sulle modifiche della dose.

Tabella 2. Modifiche della dose raccomandata in caso di reazioni avverse

Dose*	Dose dopo la 1° interruzione per reazione avversa	Dose dopo la 2° interruzione per reazione avversa	Dose dopo la 3° interruzione per reazione avversa
1 600 mg	1 050 mg	700 mg	Interrompere il trattamento con la formulazione sottocutanea di Rybrevant
2 240 mg	1 600 mg	1 050 mg	

* Dose alla quale si è verificata la reazione avversa

Reazioni correlate alla somministrazione

Devono essere somministrate premedicazioni per ridurre il rischio di reazioni correlate alla somministrazione con la formulazione sottocutanea di Rybrevant (vedere “Medicinali concomitanti raccomandati”). Le iniezioni devono essere interrotte al primo segno di reazioni correlate alla somministrazione. Devono essere somministrati medicinali di supporto aggiuntivi (ad es. glucocorticoidi, antistaminici, antipiretici e antiemetici aggiuntivi) come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

- Grado 1-3 (lieve- grave): Al recupero dei sintomi, riprendere le iniezioni della formulazione sottocutanea di Rybrevant. I medicinali concomitanti devono essere somministrati alla dose successiva, compreso desametasone (20 mg) o equivalente (vedere Tabella 3).
- Grado 3 ricorrenti o Grado 4 (potenzialmente pericolose per la vita): interrompere definitivamente Rybrevant.

Eventi tromboembolici venosi (TEV) con l'uso concomitante di lazertinib

Nei pazienti che ricevono la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib somministrare all'inizio del trattamento una profilassi anticoagulante per prevenire gli eventi di TEV. Coerentemente con le linee guida cliniche, i pazienti devono ricevere la somministrazione profilattica di un anticoagulante orale ad azione diretta (*direct acting oral anticoagulant*, DOAC) oppure di un'eparina a basso peso molecolare (*low-molecular weight heparin*, LMWH). L'uso di antagonisti della vitamina K non è raccomandato.

In caso di eventi di TEV associati a instabilità clinica (ad es. insufficienza respiratoria o disfunzione cardiaca), entrambi i medicinali devono essere sospesi fino a quando il paziente non sia clinicamente stabile. Successivamente, entrambi i medicinali possono essere ripresi alla stessa dose. In caso di recidiva nonostante un'adeguata terapia anticoagulante, Rybrevant deve essere interrotto. Il trattamento può continuare con lazertinib alla stessa dose (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni cutanee e ungueali

Si raccomanda una terapia profilattica con antibiotici per via orale e topica per ridurre il rischio e la severità delle reazioni cutanee e ungueali nei pazienti trattati con Rybrevant. Si raccomanda, inoltre, l'uso di una crema idratante non comedogena (preferibilmente a base di ceramidi o altre formulazioni che forniscono un'idratazione duratura della pelle e che non contengano agenti essiccanti) sul viso e su tutto il corpo (ad eccezione del cuoio capelluto) e la soluzione di clorexidina per lavarsi mani e piedi. I pazienti devono essere istruiti a limitare l'esposizione al sole durante e per 2 mesi dopo la terapia con Rybrevant. Per ulteriori informazioni sulla profilassi per le reazioni cutanee e ungueali, vedere il paragrafo 4.4.

Se il paziente sviluppa una reazione cutanea o ungueale di Grado 1-2, devono essere avviate cure di supporto come clinicamente indicato; in assenza di miglioramenti dopo 2 settimane, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose in caso di eruzione cutanea persistente di Grado 2 (vedere la Tabella 2). Se il paziente sviluppa una reazione cutanea o ungueale di Grado 3, devono essere avviate cure di supporto come clinicamente indicato e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con la formulazione sottocutanea di Rybrevant fino al miglioramento

della reazione avversa. Dopo il miglioramento della reazione cutanea o ungueale a un Grado ≤ 2 , il trattamento con la formulazione sottocutanea di Rybrevant deve essere ripreso a una dose ridotta. Se il paziente sviluppa reazioni cutanee di Grado 4, deve interrompere definitivamente il trattamento con Rybrevant (vedere paragrafo 4.4).

Malattia interstiziale polmonare

La formulazione sottocutanea di Rybrevant deve essere sospesa se si sospetta una malattia polmonare interstiziale (*interstitial lung disease*, ILD) o reazioni avverse simili all'ILD (polmonite). Se viene confermata la presenza di ILD o reazioni avverse simili all'ILD (ad es. polmonite), il paziente deve interrompere definitivamente il trattamento con Rybrevant (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali concomitanti raccomandati

Prima della dose iniziale (Settimana 1, Giorno 1), devono essere somministrati antistaminici, antipiretici e glucocorticoidi per ridurre il rischio di reazioni correlate alla somministrazione (vedere Tabella 3). Per le dosi successive è necessario somministrare antistaminici e antipiretici. I glucocorticoidi devono essere ripresi dopo interruzioni prolungate. Devono essere somministrati antiemetici, in base alle necessità.

Tabella 3. Schema posologico delle premedicazioni

Premedicazioni	Dose	Via di somministrazione	Intervallo di tempo raccomandato prima della somministrazione della formulazione sottocutanea di Rybrevant
Antistaminici*	Difenidramina (25-50 mg) o equivalente	Endovenosa	15-30 minuti
		Orale	30-60 minuti
Antipiretici*	Paracetamolo/Acetaminofen e (650-1 000 mg) o equivalente	Endovenosa	15-30 minuti
		Orale	30-60 minuti
Glucocorticoidi†	Desametasone (20 mg) o equivalente	Endovenosa	45-60 minuti
		Orale	Almeno 60 minuti
Glucocorticoidi‡	Desametasone (10 mg) o equivalente	Endovenosa	45-60 minuti
		Orale	60-90 minuti

* Necessari per tutte le dosi.

† Necessari per la dose iniziale (Settimana 1, Giorno 1) o alla dose successiva in caso di reazione correlata alla somministrazione.

‡ Opzionali per le dosi successive.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di amivantamab nella popolazione pediatrica per il trattamento del NSCLC.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.8, paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali su amivantamab in pazienti con compromissione renale. Sulla base delle analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata. È necessario prestare cautela nei pazienti con compromissione renale severa, in quanto amivantamab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Se il trattamento viene avviato, i pazienti devono

essere monitorati per reazioni avverse, con modificazioni della dose in base alle raccomandazioni di cui sopra.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali su amivantamab in pazienti con compromissione epatica. In base alle analisi di farmacocinetica di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve. È necessario prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, in quanto amivantamab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Se il trattamento viene avviato, i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse, con modificazioni della dose in base alle raccomandazioni di cui sopra.

Modo di somministrazione

Rybrevant soluzione per iniezione è solo per uso sottocutaneo.

La formulazione sottocutanea di Rybrevant non è destinata alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrata solo mediante iniezione sottocutanea, utilizzando le dosi specificate. Vedere paragrafo 6.6 per istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione.

Iniettare il volume richiesto di formulazione sottocutanea di Rybrevant nel tessuto sottocutaneo dell'addome nell'arco di circa 5 minuti. Non somministrare in altre sedi del corpo in quanto non sono disponibili dati.

Fare una pausa o rallentare la velocità di somministrazione se il paziente avverte dolore. Nel caso in cui il dolore non sia alleviato interrompendo o rallentando la velocità di somministrazione, è possibile scegliere un secondo sito di iniezione sul lato opposto dell'addome per somministrare la dose rimanente.

In caso di somministrazione con un set per infusione sottocutanea, assicurarsi che l'intera dose sia somministrata attraverso il set per infusione. La soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) può essere utilizzata per eliminare il medicinale rimanente attraverso la linea.

Non iniettare in tatuaggi o cicatrici oppure in zone in cui la pelle è arrossata, contusa, dolente, dura, non intatta o entro 5 cm intorno alla zona periombelicale.

I siti di iniezione devono essere alternati per le iniezioni successive.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(i) principio(i) attivo(i) o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate alla somministrazione

Le reazioni correlate alla somministrazione si sono verificate in pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant (vedere paragrafo 4.8).

Prima dell'iniezione iniziale (Settimana 1, Giorno 1), devono essere somministrati antistaminici, antipiretici e glucocorticoidi per ridurre il rischio di reazioni correlate alla somministrazione. Per le dosi successive devono essere somministrati antistaminici e antipiretici.

I pazienti devono essere trattati in un ambiente con adeguato supporto medico per trattare le reazioni correlate alla somministrazione. Al primo segno di reazioni correlate alla somministrazione di

qualsiasi severità, le iniezioni devono essere interrotte, se in corso, e i medicinali post-iniezione devono essere somministrati come clinicamente indicato. Dopo la risoluzione dei sintomi, l'iniezione deve essere ripresa. Per le reazioni correlate alla somministrazione di Grado 4 o di Grado 3 ricorrenti, Rybrevant deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Malattia interstiziale polmonare

Sono state riportate malattia interstiziale polmonare (*interstitial lung disease*, ILD) o reazioni avverse simili all'ILD (ad es. polmonite) nei pazienti trattati con amivantamab, inclusi eventi fatali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per sintomi indicativi di ILD/polmonite (ad es. dispnea, tosse, febbre). Se dovessero insorgere sintomi, il trattamento con Rybrevant deve essere interrotto in attesa che tali sintomi siano indagati. Una sospetta ILD o reazioni avverse simili all'ILD devono essere valutate e deve essere avviato un trattamento adeguato secondo necessità. Il trattamento con Rybrevant deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con ILD confermata o reazioni avverse simili all'ILD (vedere paragrafo 4.2).

Eventi tromboembolici venosi (TEV) con l'uso concomitante di lazertinib

Eventi TEV, tra cui trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), sono stati segnalati in pazienti trattati con amivantamab (vedere paragrafo 4.8). Sono stati osservati eventi fatali con la formulazione endovenosa di amivantamab.

Coerentemente con le linee guida cliniche, i pazienti devono ricevere la somministrazione profilattica di un anticoagulante orale ad azione diretta (DOAC) o di un'eparina a basso peso molecolare (LMWH). L'uso di antagonisti della vitamina K non è raccomandato.

I segni ed i sintomi di TEV devono essere monitorati. I pazienti con eventi di TEV devono essere trattati con anticoagulanti come clinicamente indicato. Per gli eventi di TEV associati a instabilità clinica, il trattamento deve essere sospeso fino a quando il paziente non sia clinicamente stabile. Successivamente, entrambi i medicinali possono essere ripresi alla stessa dose.

In caso di recidiva nonostante un'adeguata terapia anticoagulante, Rybrevant deve essere interrotto. Il trattamento può continuare con lazertinib alla stessa dose (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee e ungueali

Nei pazienti trattati con amivantamab sono state osservate eruzioni cutanee (compresa dermatite acneiforme), prurito, cute secca e ulcera cutanea (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere istruiti a limitare l'esposizione al sole durante e per 2 mesi dopo la terapia con Rybrevant. È consigliabile l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad ampio spettro UVA/UVB. Si raccomanda un approccio profilattico per la prevenzione dell'eruzione cutanea. Questo include la terapia profilattica, all'avvio del trattamento, con un antibiotico orale (ad es. doxiciclina o minociclina, 100 mg due volte al giorno) cominciando il Giorno 1 per le prime 12 settimane di trattamento e, al completamento della terapia antibiotica orale, l'applicazione di una lozione antibiotica topica sul cuoio capelluto (ad es. clindamicina 1%) per i successivi 9 mesi di trattamento. Si raccomanda l'uso di una crema idratante non comedogena (preferibilmente a base di ceramidi o altre formulazioni che forniscono un'idratazione duratura della pelle e non contengano agenti essiccanti) sul viso e su tutto il corpo (a eccezione del cuoio capelluto) e la soluzione di clorexidina per lavarsi mani e piedi a partire dal Giorno 1 e continuando per l'intera durata del trattamento.

Si raccomanda che le prescrizioni per antibiotici topici e/o orali e corticosteroidi topici siano disponibili al momento della somministrazione iniziale per ridurre al minimo qualsiasi ritardo nella gestione reattiva, qualora si sviluppasse l'eruzione cutanea nonostante il trattamento profilattico. Se si sviluppano reazioni cutanee, devono essere somministrati la terapia di supporto, corticosteroidi per uso topico e antibiotici per uso topico e/o per via orale. In caso di eventi di Grado 3 o di Grado 2 scarsamente tollerati, devono essere somministrati antibiotici sistemici e steroidi per via orale. I pazienti che presentano un'eruzione cutanea severa di aspetto o distribuzione atipici o che non migliora entro 2 settimane devono consultare immediatamente un dermatologo. Il trattamento con Rybrevant deve essere ridotto nel dosaggio, sospeso o interrotto definitivamente in base alla severità (vedere paragrafo 4.2).

E' stata segnalata necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN). Il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto in caso la TEN sia confermata.

Patologie dell'occhio

Nei pazienti trattati con amivantamab sono state osservate patologie dell'occhio, tra cui cheratite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano un peggioramento di sintomi oculari devono consultare tempestivamente un oculista e devono interrompere l'uso di lenti a contatto fino alla valutazione dei sintomi. Per le modifiche della dose dovute alle patologie dell'occhio di Grado 3 o 4, vedere paragrafo 4.2.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio' (vedere paragrafo 6.6).

Contenuto di polisorbato

Questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 80 in ogni mL, che è equivalente a 6 mg per flaconcino da 10 mL, o 8,4 mg per flaconcino da 14 mL. I polisorbati possono causare reazioni di ipersensibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. In quanto anticorpo monoclonale IgG1, è improbabile che l'escrezione renale e il metabolismo mediato dagli enzimi epatici di amivantamab intatto siano le principali vie di eliminazione. Pertanto, non si prevede che variazioni negli enzimi che metabolizzano i farmaci influenzino l'eliminazione di amivantamab. A causa dell'elevata affinità con un epitopo unico su EGFR e MET, non si prevede che amivantamab alteri gli enzimi che metabolizzano i farmaci.

Vaccini

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e la sicurezza delle vaccinazioni in pazienti che assumono amivantamab. Evitare l'uso di vaccini vivi o vivi attenuati finché i pazienti assumono amivantamab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento con amivantamab.

Gravidanza

Non esistono dati sull'uomo che permettano di valutare il rischio dell'uso di amivantamab in gravidanza. Non sono stati condotti studi di riproduzione sugli animali per valutare il rischio associato al farmaco. La somministrazione di molecole che inibiscono EGFR e MET in animali in gravidanza ha determinato un aumento dell'incidenza di compromissione dello sviluppo embrio-fetale, letalità embrionale e aborti. Pertanto, in base al suo meccanismo d'azione e ai risultati in modelli animali, amivantamab potrebbe causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza.

Amivantamab non deve essere somministrato durante la gravidanza a meno che non si ritenga che il beneficio del trattamento della donna superi i potenziali rischi per il feto. Se una paziente rimanesse incinta mentre assume questo medicinale, deve essere informata del potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se amivantamab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita, per poi ridursi a basse concentrazioni subito dopo. Un rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso durante questo breve periodo subito dopo la nascita, anche se è probabile che le IgG siano degradate nel tratto gastrointestinale del bambino allattato al seno e non assorbite. Deve essere presa una decisione se interrompere

l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con amivantamab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di amivantamab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati negli studi sugli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rybrevant può alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Vedere il paragrafo 4.8 (ad es. capogiro, stanchezza, compromissione della visione). Se i pazienti sviluppano sintomi correlati al trattamento, comprese reazioni avverse relative alla vista, che influenzano la capacità di concentrazione e di reazione, si raccomanda di non guidare veicoli o utilizzare macchinari fino alla risoluzione di tali effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Rybrevant in monoterapia

Nel set di dati della formulazione endovenosa di Rybrevant in monoterapia (N=380), le reazioni avverse più frequenti di tutti i gradi sono state eruzione cutanea (76%), reazioni correlate all'infusione (67%), tossicità ungueale (47%), ipoalbuminemia (31%), edema (26%), stanchezza (26%), stomatite (24%), nausea (23%) e stipsi (23%). Le reazioni avverse gravi hanno incluso ILD (1,3%), IRR (1,1%) ed eruzione cutanea (1,1%). Il tre % dei pazienti ha interrotto il trattamento con Rybrevant a causa di reazioni avverse. Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state IRR (1,1%), ILD (0,5%) e tossicità ungueale (0,5%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 4 riassume le reazioni avverse al farmaco osservate nei pazienti trattati con Rybrevant in monoterapia.

I dati riflettono l'esposizione alla formulazione endovenosa di Rybrevant di 380 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino. I pazienti hanno ricevuto amivantamab 1 050 mg (pazienti di peso <80 kg) o 1 400 mg (pazienti di peso ≥80 kg). L'esposizione mediana ad amivantamab è stata di 4,1 mesi (intervallo: da 0,0 a 39,7 mesi).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000); molto raro (<1/10 000); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate nell'ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse nei pazienti trattati con Rybrevant in monoterapia (N=380)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Reazione avversa	Categoria di frequenza	Di qualsiasi Grado (%)	Grado 3-4 (%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Ipoalbuminemia* (vedere paragrafo 5.1)	Molto comune	31	2 [†]
Appetito ridotto		16	0,5 [†]
Ipocalcemia		10	0,3 [†]
Ipokaliemia	Comune	9	2
Ipomagnesiemia		8	0

Patologie del sistema nervoso			
Capogiro*	Molto comune	13	0,3 [†]
Patologie dell'occhio			
Compromissione della visione*	Comune	3	0
Crescita delle ciglia*		1	0
Altre patologie dell'occhio*		6	0
Cheratite	Non comune	0,5	0
Uveite		0,3	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Malattia interstiziale polmonare*	Comune	3	0,5 [†]
Patologie gastrointestinali			
Diarrea	Molto comune	11	2 [†]
Stomatite*		24	0,5 [†]
Nausea		23	0,5 [†]
Stipsi		23	0
Vomito		12	0,5 [†]
Dolore addominale*	Comune	9	0,8 [†]
Emorroidi		3,7	0
Patologie epatobiliari			
Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	15	2
Aspartato aminotransferasi aumentata		13	1
Fosfatasi alcalina ematica aumentata		12	0,5 [†]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea*	Molto comune	76	3 [†]
Tossicità ungueale*		47	2 [†]
Cute secca*		19	0
Prurito		18	0
Ulcera cutanea	Non comune	0,8	0
Necrolisi epidermica tossica		0,3	0,3 [†]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Mialgia	Molto comune	11	0,3 [†]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Edema*	Molto comune	26	0,8 [†]
Stanchezza*		26	0,8 [†]
Piressia		11	0
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Reazione correlata all'infusione	Molto comune	67	2

* Termini raggruppati

† Solo di Grado 3

Rybrevent in associazione con lazertinib

Complessivamente, il profilo di sicurezza della formulazione sottocutanea di Rybrevent era coerente con il profilo di sicurezza stabilito della formulazione endovenosa di Rybrevent, con una minore incidenza di reazioni correlate alla somministrazione e TEV osservati con la formulazione sottocutanea rispetto alla formulazione endovenosa.

Nel set di dati di Rybrevent (formulazioni per via endovenosa o sottocutanea) in associazione con lazertinib (N=752), le reazioni avverse più frequenti di tutti i gradi ($\geq 20\%$ pazienti) sono state eruzione cutanea (87%), tossicità ungueale (67%), ipoalbuminemia (48%), epatotossicità (43%), stomatite (43%), edema (42%), stanchezza (35%), parestesia (29%), stipsi (26%), diarrea (26%), cute secca (25%), appetito ridotto (24%), nausea (24%) e prurito (23%).

Sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra le formulazioni per via endovenosa e sottocutanea, quando somministrate in associazione con lazertinib, per le reazioni correlate alla somministrazione (63% per via endovenosa rispetto al 14% per via sottocutanea) e per il TEV (37% per via endovenosa rispetto all'11% per via sottocutanea).

Sono state segnalate reazioni avverse gravi nel 14% dei pazienti che hanno ricevuto la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib, tra cui ILD (4,2%), TEV (2,7%), epatotossicità (2,1%) e stanchezza (1,5%). Il sette per cento dei pazienti ha interrotto la formulazione sottocutanea di Rybrevant a causa di reazioni avverse. Nei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib, le reazioni avverse più frequenti di tutti i gradi ($\geq 1\%$ dei pazienti) che hanno portato all'interruzione della formulazione sottocutanea di Rybrevant sono state ILD (3,6%) ed eruzione cutanea (1,5%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse per Rybrevant (sia per formulazione endovenosa o sottocutanea) quando ricevuto in associazione con lazertinib sono riassunte nella Tabella 5.

I dati di sicurezza riportati di seguito riflettono l'esposizione a Rybrevant (sia per formulazione endovenosa o sottocutanea) in associazione con lazertinib in 752 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, compresi 421 pazienti nello studio MARIPOSA, 125 pazienti nelle coorti 1 e 6 dello studio PALOMA-2 e 206 pazienti nel braccio sottocutaneo dello studio PALOMA-3. I pazienti hanno ricevuto Rybrevant (formulazione endovenosa o sottocutanea) fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. La durata mediana del trattamento con amivantamab, complessivamente, per le formulazioni sia per via endovenosa che sottocutanea è stata di 9,9 mesi (intervallo: da 0,1 a 31,4 mesi). La durata mediana del trattamento per la formulazione sottocutanea era di 5,7 mesi (intervallo: da 0,1 a 13,2 mesi), mentre la durata mediana del trattamento per la formulazione endovenosa era di 18,5 mesi (intervallo: da 0,2 a 31,4 mesi).

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 5. Reazioni avverse per Rybrevant (sia formulazione endovenosa o sottocutanea) quando ricevuto in associazione con lazertinib (N=752)

quando ricevuto in associazione con lazertinib (14/752)			
Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Categoria di frequenza	Di qualsiasi grado (%)	Grado 3-4 (%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Ipoalbuminemia*	Molto comune	48	4,5
Appetito ridotto		24	0,8
Ipocalcemia		19	1,2
Ipokaliemia		13	2,7
Ipomagnesiemia	Comune	6	0
Patologie del sistema nervoso			
Parestesia*. a	Molto comune	29	1,3
Capogiro*		12	0
Patologie dell'occhio			
Altre patologie dell'occhio*	Molto comune	19	0,5
Compromissione della visione*	Comune	3,6	0
Cheratite		1,7	0,3
Crescita delle ciglia*		1,7	0
Patologie vascolari			
Tromboembolia venosa			
Amivantamab per via endovenosa*. b	Molto comune	37	11
Amivantamab per via sottocutanea*. c	Molto comune	11	0,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Malattia polmonare interstiziale*	Comune	3,6	1,7
Patologie gastrointestinali			
Stomatite*	Molto comune	43	2,0

Stipsi		26	0
Diarrea		26	1,7
Nausea		24	0,8
Vomito		15	0,5
Dolore addominale*		10	0,1
Emorroidi	Comune	8	0,1
Patologie epatobiliari			
Epatotossicità*	Molto comune	43	7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea*	Molto comune	87	23
Tossicità ungueale*		67	8
Cute secca*		25	0,7
Prurito		23	0,3
Ulcera cutanea	Comune	3,9	0,5
Eritrodisestesia palmo-plantare		3,9	0,1
Orticaria		1,6	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Mialgia	Molto comune	15	0,5
Spasmi muscolari		13	0,4
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Edema*	Molto comune	42	2,7
Stanchezza*		35	3,5
Piressia		11	0
Reazioni in sede di iniezione*, c, d	Comune	8	0
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Reazioni correlate all'infusione/alla somministrazione			
Amivantamab per via endovenosa ^{b, e}	Molto comune	63	6
Amivantamab per via sottocutanea ^{c, f}	Molto comune	14	0,3

* Termini raggruppati.

^a Applicabile solo a lazertinib.

^b Frequenza basata solo sullo studio su amivantamab per via endovenosa (MARIPOSA [N=421]).

^c Frequenza basata solo sugli studi su amivantamab per via sottocutanea (coorti 1 e 6 dello studio PALOMA-2 [N=125] e braccio sottocutaneo dello studio PALOMA-3 [N=206]).

^d Le reazioni in sede di iniezione sono segni e sintomi locali associati alla modalità di somministrazione sottocutanea.

^e Le reazioni correlate all'infusione sono segni e sintomi sistemici associati all'infusione endovenosa di amivantamab.

^f Le reazioni correlate alla somministrazione sono segni e sintomi sistemici associati alla somministrazione sottocutanea di amivantamab.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate alla somministrazione

Complessivamente, le reazioni correlate alla somministrazione si sono verificate nel 14% dei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib. Nello studio PALOMA-3, sono state segnalate reazioni correlate alla somministrazione nel 13% dei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib rispetto al 66% dei pazienti trattati con la formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib. I segni e sintomi più frequenti di reazioni correlate alla somministrazione includono dispnea, rossore, febbre, brividi, nausea e fastidio al torace. Il tempo mediano all'insorgenza delle reazioni correlate alla prima somministrazione era di 2,1 ore (intervallo: da 0,0 a 176,5 ore). La maggior parte delle reazioni correlate alla somministrazione (98%) era di Grado 1 o 2 come severità.

Reazioni in sede di iniezione

Complessivamente, le reazioni in sede di iniezione si sono verificate nell'8% dei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib. Tutte le reazioni al sito di iniezione sono state di Grado 1 o 2 come severità. Il sintomo più frequente delle reazioni in sede di iniezione è stato l'eritema.

Malattia interstiziale polmonare

Con l'uso di amivantamab e con altri inibitori dell'EGFR sono state segnalate malattia polmonare interstiziale (*interstitial lung disease*, ILD) o reazioni avverse simili all'ILD. L'ILD è stata segnalata nel 3,6% dei pazienti trattati con Rybrevant (sia formulazione endovenosa o sottocutanea) in associazione con lazertinib, compresi 2 (0,3%) pazienti con una reazione fatale. I pazienti con anamnesi medica di ILD, tra cui ILD indotta da farmaci o polmonite da radiazioni, sono stati esclusi dagli studi PALOMA-2 e PALOMA-3.

Eventi tromboembolici venosi (TEV) con l'uso concomitante di lazertinib

Eventi di TEV, tra cui trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), sono stati segnalati nell'11% dei pazienti che hanno ricevuto la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib negli studi PALOMA-2 e PALOMA-3. La maggior parte dei casi era di Grado 1 o 2, con eventi di Grado 3 che si sono verificati in 3 pazienti (0,9%). Inoltre, 269 (81%) di questi 331 pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant hanno assunto la profilassi anticoagulante con un anticoagulante orale diretto o eparina a basso peso molecolare nei primi quattro mesi di trattamento dello studio. Nello studio PALOMA-3, l'incidenza di reazioni di TEV è stata del 9% per i pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib, rispetto al 13% quando trattati con la formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib, con tassi simili di uso profilattico di anticoagulanti in entrambi i bracci di trattamento (80% nel braccio sottocutaneo rispetto all'81% nel braccio endovenoso). Per i pazienti che non hanno ricevuto la profilassi anticoagulante, l'incidenza complessiva di TEV è stata del 17% per i pazienti trattati con la formulazione sottocutanea di Rybrevant in associazione con lazertinib con tutte le reazioni di TEV segnalate come reazioni di Grado 1-2 e reazioni di TEV gravi segnalate nel 4,8% di questi pazienti, rispetto a un'incidenza complessiva del 23% per i pazienti trattati con la formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib con reazioni di TEV di Grado 3 segnalate nel 10% e reazioni di TEV gravi segnalate nell'8% di questi pazienti.

Reazioni cutanee e ungueali

Eruzione cutanea (compresa dermatite acneiforme), prurito e cute secca si sono verificate in pazienti trattati con Rybrevant (sia formulazione endovenosa o sottocutanea) in associazione con lazertinib. L'eruzione cutanea si è verificata nell'87% dei pazienti, portando all'interruzione di Rybrevant nello 0,7% dei pazienti. La maggior parte dei casi era di Grado 1 o 2, con reazioni di Grado 3 e Grado 4 che si sono verificate rispettivamente nel 23% e nello 0,1% dei pazienti.

È stato condotto uno studio di Fase 2 in pazienti trattati con Rybrevant in combinazione con lazertinib per valutare l'uso della terapia profilattica con un antibiotico orale, un antibiotico topico sul cuoio capelluto, un idratante sul viso e su tutto il corpo (ad eccezione del cuoio capelluto) e un antisettico su mani e piedi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). È stata dimostrata una riduzione dell'incidenza di eventi avversi dermatologici di Grado ≥ 2 durante le prime 12 settimane di trattamento, rispetto alla gestione dermatologica standard utilizzata nella pratica clinica (38,6% rispetto a 76,5%, $p < 0,0001$). Inoltre, si è osservata una riduzione degli eventi avversi di Grado ≥ 2 a carico del cuoio capelluto nelle prime 12 settimane di trattamento (8,6% rispetto a 29,4%) insieme a una minore incidenza di riduzioni della dose (7,1% rispetto a 19,1%), interruzioni (15,7% rispetto a 33,8%) ed interruzioni definitive del trattamento (1,4% rispetto a 4,4%) dovute a eventi avversi dermatologici.

Patologie dell'occhio

Le patologie dell'occhio, compresa la cheratite (1,7%), si sono verificate in pazienti trattati con Rybrevant (formulazione endovenosa o sottocutanea). Altre reazioni avverse segnalate includevano crescita delle ciglia, compromissione della visione e altre patologie dell'occhio.

Popolazioni speciali

Anziani

Sono disponibili dati clinici limitati con amivantamab in pazienti di età pari o superiore a 75 anni (vedere paragrafo 5.1). Non sono state osservate differenze complessive nella sicurezza tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti di età < 65 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono informazioni sul sovradosaggio con la formulazione sottocutanea di Rybrevant e non esiste un antidoto noto specifico per il sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, il trattamento con Rybrevant deve essere interrotto, il paziente deve essere monitorato per eventuali segni o sintomi di eventi avversi e devono essere istituite immediatamente misure generali di supporto fino alla riduzione o alla risoluzione della tossicità clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticorpi monoclonali e coniugato anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX18.

La formulazione sottocutanea di Rybrevant contiene ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20). rHuPH20 agisce a livello locale e transitorio per degradare lo ialuronano ([HA], un glicaminoglicano naturalmente presente in tutto il corpo) nella matrice extracellulare dello spazio sottocutaneo clivando il legame tra i due zuccheri (N-acetilglucosamina e acido glucuronico), che compongono HA.

Meccanismo d'azione

Amivantamab è un anticorpo IgG1 bispecifico contro EGFR-MET, completamente umano, a basso fucosio, con attività di indirizzamento delle cellule immunitarie verso i tumori con mutazioni attivanti di EGFR come delezioni nell'esone 19, sostituzione L858R nell'esone 21 e mutazioni da inserzione nell'esone 20. Amivantamab si lega ai domini extracellulari di EGFR e di MET.

Amivantamab interferisce con le funzioni di segnalazione di EGFR e di MET bloccando il legame del ligando e promuovendo la degradazione di EGFR e di MET, prevenendo così la crescita e la progressione del tumore. La presenza di EGFR e MET sulla superficie delle cellule tumorali consente inoltre di rendere tali cellule un bersaglio per la distruzione da parte delle cellule immunitarie effettrici come le cellule natural killer e i macrofagi, mediante meccanismi rispettivamente di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e trogocitosi.

Effetti farmacodinamici

Dopo la prima dose completa della formulazione sottocutanea di Rybrevant, le concentrazioni sieriche medie di EGFR e MET si sono ridotte notevolmente e sono rimaste sopresse per la durata del trattamento per tutte le dosi studiate.

Albumina

La formulazione sottocutanea di Rybrevant riduce la concentrazione sierica di albumina, un effetto farmacodinamico dell'inibizione di MET, normalmente durante le prime 8 settimane (vedere paragrafo 4.8); successivamente, la concentrazione di albumina si è stabilizzata durante il rimanente trattamento con amivantamab.

Esperienza clinica della formulazione sottocutanea di Rybrevant

L'efficacia della formulazione sottocutanea di Rybrevant in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione dell'EGFR si basa sul raggiungimento di un'esposizione farmacocinetica

non inferiore ad amivantamab per via endovenosa nello studio di non inferiorità PALOMA-3 (vedere paragrafo 5.2). Lo studio ha dimostrato un'efficacia di amivantamab somministrato per via sottocutanea non inferiore a quella endovenosa in associazione con lazertinib in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione dell'EGFR la cui malattia è progredita durante o dopo il trattamento con osimertinib e chemioterapia a base di platino.

Esperienza clinica della formulazione endovenosa di Rybrevant

NSCLC precedentemente non trattato con delezioni nell'esone 19 o mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) è uno studio di fase 3 randomizzato, in aperto, con controllo attivo, multicentrico che valuta l'efficacia e la sicurezza della formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib rispetto a osimertinib in monoterapia come trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione di EGFR non idonei alla terapia curativa. I campioni dei pazienti dovevano presentare una delle due mutazioni comuni di EGFR (delezione nell'esone 19 o mutazione di sostituzione L858R nell'esone 21), come identificato mediante analisi locali. I campioni di tessuto tumorale (94%) e/o plasma (6%) di tutti i pazienti sono stati esaminati localmente per determinare lo stato della delezione nell'esone 19 e/o di mutazione di sostituzione L858R nell'esone 21 dell'EGFR utilizzando la reazione a catena della polimerasi (PCR) nel 65% dei pazienti e il sequenziamento di nuova generazione (NGS) nel 35% dei pazienti.

Un totale di 1 074 pazienti è stato randomizzato (2:2:1) a ricevere la formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib, osimertinib in monoterapia o lazertinib in monoterapia fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. La formulazione endovenosa di Rybrevant è stata somministrata per via endovenosa alla dose di 1 050 mg (per i pazienti < 80 kg) o 1 400 mg (per i pazienti ≥ 80 kg) una volta alla settimana per 4 settimane, successivamente ogni 2 settimane a partire dalla settimana 5. Lazertinib è stato somministrato a 240 mg per via orale una volta al giorno. Osimertinib è stato somministrato a una dose di 80 mg per via orale una volta al giorno. La randomizzazione è stata stratificata per tipo di mutazione EGFR (delezione nell'esone 19 o L858R nell'esone 21), etnia (asiatica o non asiatica) e anamnesi di metastasi cerebrali (sì o no).

I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati tra i bracci di trattamento. L'età mediana era di 63 anni (intervallo: 25-88), con il 45% dei pazienti ≥ 65 anni; il 62% era di sesso femminile, il 59% era asiatico e il 38% era bianco. Il performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale era 0 (34%) o 1 (66%); il 69% non aveva mai fumato; il 41% presentava precedenti metastasi cerebrali; e il 90% presentava un tumore allo stadio IV alla diagnosi iniziale. Per quanto riguarda lo stato mutazionale dell'EGFR, il 60% era costituito da delezioni nell'esone 19 e il 40% era costituito da mutazioni di sostituzione L858R nell'esone 21.

La formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base alla valutazione BICR.

L'analisi finale della sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per la formulazione endovenosa di Rybrevant in associazione con lazertinib rispetto a osimertinib (vedere Tabella 6 e Figura 2).

Tabella 6. Risultati di efficacia dello studio MARIPOSA

	Formulazione endovenosa di Rybrevant + lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)^a		
Numero di eventi	192 (45%)	252 (59%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)

Rapporto di rischio (IC al 95%); p-value	0,70 (0,58, 0,85); p=0,0002	
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di eventi	173 (40%)	217 (51%)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NS (42,9, NS)	36,7 (33,4, 41,0)
Rapporto di rischio (IC al 95%); p-value	0,75 (0,61, 0,92); p=0,0048	
Tasso di risposta obiettiva (ORR)^{a, b}		
ORR % (IC al 95%)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Durata della risposta (<i>duration of response</i>, DOR)^{a, b}		
Mediana (IC al 95%), mesi	25,8 (20,3, 33,9)	18,1 (14,8, 20,1)

BICR = revisione centrale indipendente in cieco; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile.
 I risultati della PFS provengono dal cut-off dei dati dell'11 agosto 2023, con un follow-up mediano di 22,0 mesi. I risultati di DOR e ORR provengono dal cut-off dei dati del 13 maggio 2024, con un follow-up mediano di 31,3 mesi. I risultati di OS provengono dal cut-off dei dati del 04 dicembre 2024, con un follow-up mediano di 37,8 mesi.

- ^a BICR secondo i criteri RECIST v1.1.
- ^b In base ai soggetti rispondenti confermati.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS in pazienti con NSCLC precedentemente non trattati in base alla valutazione BICR

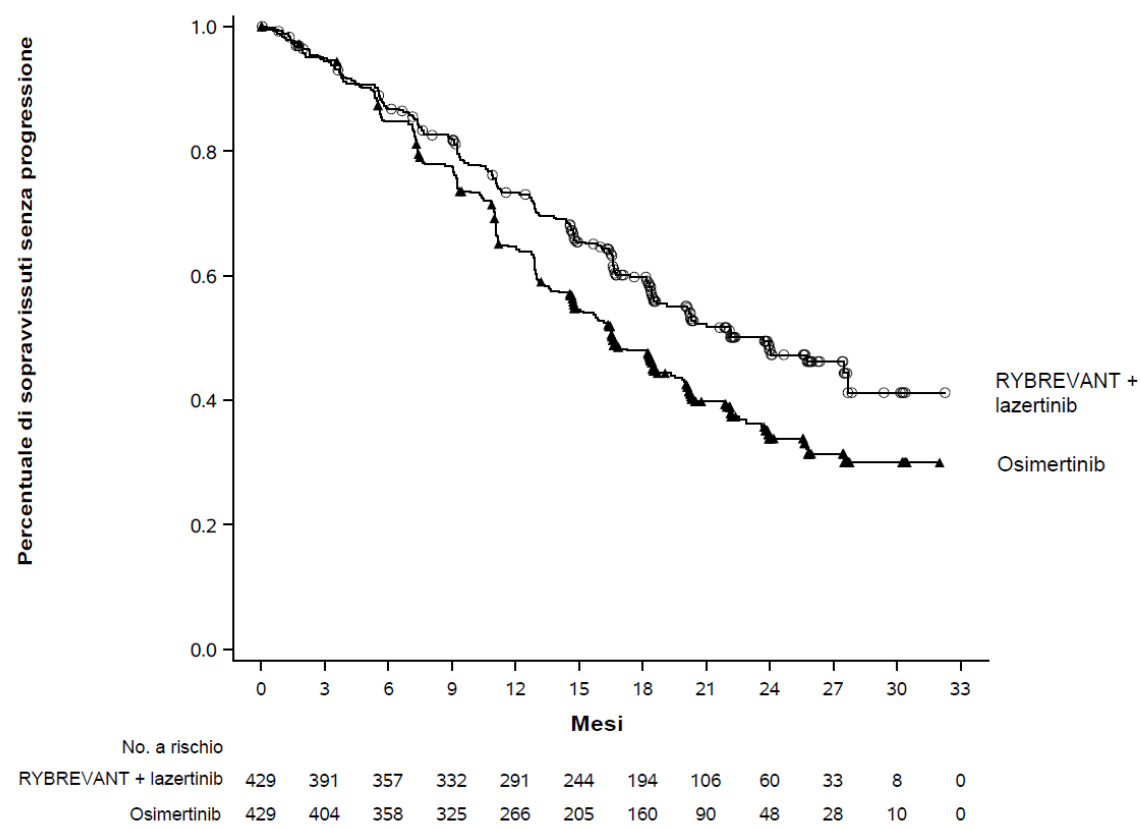
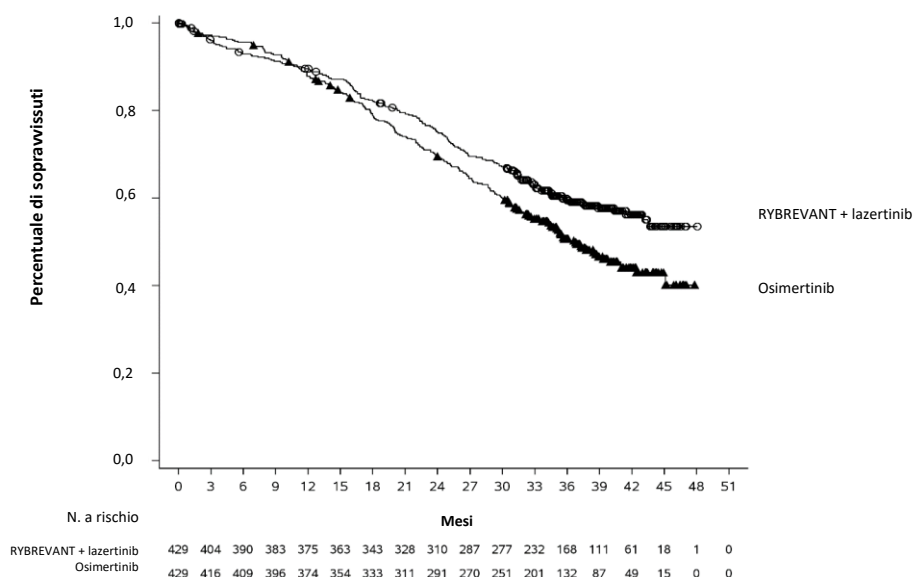


Figura 2. Curva di Kaplan-Meier dell'OS in pazienti con NSCLC precedentemente non trattati



L'ORR e la DOR intracranici valutati dal BICR erano endpoint prespecificati nello studio MARIPOSA. Nel sottogruppo di pazienti con lesioni intracraniche al basale, l'associazione della formulazione endovenosa di Rybrevant e lazertinib ha dimostrato un ORR intracranico simile al controllo. Secondo il protocollo, tutti i pazienti nello studio MARIPOSA sono stati sottoposti a RM cerebrali seriali per valutare la risposta intracranica e la durata. I risultati sono riassunti nella Tabella 7.

Tabella 7. ORR e DOR intracranici in base alla valutazione BICR in soggetti con lesioni intracraniche al basale - MARIPOSA

	Formulazione endovenosa di Rybrevant + lazertinib (N=180)	Osimertinib (N=186)
Valutazione della risposta tumorale intracranica		
ORR intracranico (CR+PR), % (IC al 95%)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Risposta completa	64%	59%
DOR intracranica		
Numero di responder	140	144
Mediana, mesi (IC al 95%)	35,0 (20,4, NS)	25,1 (22,1, 31,2)

IC = intervallo di confidenza

NS = non stimabile

I risultati di ORR e DOR intracranici provengono dal cut-off dei dati del 04 dicembre 2024, con un follow-up mediano di 37,8 mesi.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) precedentemente trattato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 (CHRYSLIS)

CHRYSLIS è uno studio multicentrico, in aperto, multi-coorte condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia della formulazione endovenosa di Rybrevant in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico. L'efficacia è stata valutata in 114 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico che presentavano mutazioni da inserzione nell'esone 20 dell'EGFR, che avevano presentato progressione della malattia durante o dopo la chemioterapia a base di platino, e con un

follow-up mediano di 12,5 mesi. I campioni di tessuto tumorale (93%) e/o di plasma (10%) di tutti i pazienti sono stati analizzati localmente al fine di identificare la presenza di una mutazione da inserzione nell'esone 20 dell'EGFR utilizzando il sequenziamento di nuova generazione (*next generation sequencing*-NGS) nel 46% dei pazienti e/o la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction* - PCR) nel 41% dei pazienti. Per il 4% dei pazienti i metodi usati per il test non sono stati specificati. I pazienti con metastasi cerebrali non trattate o con una storia di ILD che ha richiesto un trattamento prolungato con steroidi o altri agenti immunosoppressori durante i 2 anni precedenti non erano eleggibili per lo studio. La formulazione endovenosa di Rybrevant è stata somministrata per via endovenosa alla dose di 1 050 mg per i pazienti di peso <80 kg o di 1 400 mg per i pazienti di peso ≥80 kg, una volta alla settimana per 4 settimane, successivamente ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 fino alla perdita del beneficio clinico o a tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta complessiva (*overall response rate*, ORR) valutata dallo sperimentatore, definita come risposta completa (*complete response*, CR) o risposta parziale (*partial response*, PR) confermate in base ai criteri RECIST v1.1. Inoltre, l'endpoint primario è stato valutato mediante revisione centrale indipendente in cieco (*blinded independent central review*, BICR). Gli endpoint secondari di efficacia includevano la durata della risposta (*duration of response*, DOR).

L'età mediana era di 62 anni (intervallo: 36-84), con il 41% dei pazienti di età ≥65 anni; il 61% era di sesso femminile; il 52% era asiatico e il 37% caucasico. Il numero mediano di terapie precedenti era 2 (intervallo: da 1 a 7 terapie). Al basale, il 29% dei pazienti aveva uno stato di validità secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0 e il 70% uno stato di validità ECOG pari a 1; il 57% non aveva mai fumato; il 100% aveva un tumore allo stadio IV e il 25% aveva ricevuto trattamento precedente per metastasi cerebrali. Le inserzioni nell'esone 20 osservate hanno riguardato 8 diversi residui; quelli più comuni erano A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) e N771 (11%).

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 8.

Tabella 8. Risultati di efficacia dello studio CHRYSALIS

	Valutazione dello sperimentatore (N=114)
Tasso di risposta complessiva (ORR)^{a,b} (IC al 95%)	37% (28%, 46%)
Risposta completa	0%
Risposta parziale	37%
Durata della risposta (DOR)	
Mediana ^c (IC al 95%), mesi	12,5 (6,5, 16,1)
Pazienti con DOR ≥6 mesi	64%

IC= Intervallo di confidenza

^a Risposta confermata

^b I risultati di ORR e DOR secondo la valutazione dello sperimentatore sono stati coerenti con quelli riportati dalla valutazione del BICR; l'ORR secondo la valutazione del BICR è stata del 43% (34%, 53%), con un tasso di CR del 3% e un tasso di PR del 40%, la DOR mediana secondo la valutazione del BICR è stata di 10,8 mesi (IC al 95%: 6,9, 15,0) e i pazienti con DOR ≥ 6 mesi secondo la valutazione del BICR sono stati il 55%.

^c Basata sulla stima di Kaplan-Meier.

È stata osservata attività antitumorale nei sottotipi di mutazioni studiate.

Immunogenicità

Gli anticorpi anti-farmaco (ADA) non sono stati osservati comunemente dopo il trattamento con la formulazione sottocutanea di Rybrevant. Non è stata osservata alcuna evidenza di un impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza. Tra i 389 partecipanti che hanno ricevuto la formulazione sottocutanea di Rybrevant in monoterapia o come parte della terapia di combinazione, 37 partecipanti (10%) sono risultati positivi agli anticorpi emergenti dal trattamento contro rHuPH20. L'immunogenicità di rHuPH20 osservata in questi partecipanti non ha avuto alcun impatto sulla farmacocinetica di amivantamab.

Anziani

Non sono state osservate differenze complessive nell'efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti di età < 65 anni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rybrevant in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il NSCLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea, la media geometrica (CV%) della biodisponibilità di amivantamab è del 66,6% (14,9%) con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione massima di 3 giorni, in base alle stime dei parametri di farmacocinetica individuali di amivantamab per i partecipanti che ricevono la somministrazione sottocutanea nell'analisi di farmacocinetica di popolazione.

Per il regime posologico sottocutaneo ogni 2 settimane, la media geometrica (CV%) della concentrazione di valle massima di amivantamab dopo la 4^a dose settimanale era di 335 µg/mL (32,7%). L' $AUC_{1 \text{ settimana}}$ media è aumentata di 3,5 volte dalla prima dose al Ciclo 2 Giorno 1. La concentrazione a valle massima di amivantamab dopo la somministrazione sottocutanea in monoterapia e in associazione con lazertinib è tipicamente osservata alla fine della somministrazione settimanale (Ciclo 2 Giorno 1). La concentrazione allo stato stazionario di amivantamab viene raggiunta all'incirca entro la Settimana 13. La media geometrica (CV%) della concentrazione di valle allo stato stazionario di amivantamab al Ciclo 4 Giorno 1 era di 206 µg/mL (39,1%).

La Tabella 9 elenca la media geometrica (CV%) delle concentrazioni di valle massime osservate (C_{valle} al Ciclo 2 Giorno 1) e dell'area sotto la curva concentrazione-tempo ($AUC_{\text{Giorno 1-15}}$) al Ciclo 2 dopo le dosi raccomandate di amivantamab somministrato per via sottocutanea ed endovenosa in pazienti con NSCLC. Questi endpoint di farmacocinetica erano la base per la dimostrazione della non inferiorità che supporta il bridging endovenoso-sottocutaneo.

Tabella 9. Riepilogo dei parametri di farmacocinetica sierica di amivantamab in pazienti con NSCLC (studio PALOMA-3)

Parametro	Formulazione sottocutanea di Rybrevant 1 600 mg (2 240 mg per peso corporeo ≥ 80 kg)	Formulazione endovenosa di Rybrevant 1 050 mg (1 400 mg per peso corporeo ≥ 80 kg)
	Media geometrica (CV%)	
C_{valle} (µg/mL) al Ciclo 2 Giorno 1	335 (32,7%)	293 (31,7%)
$AUC_{(\text{Giorno 1-15})}$ (µg/mL) al Ciclo 2	135861 (30,7%)	131704 (24,0%)

Distribuzione

In base alle stime dei parametri di farmacocinetica individuali di amivantamab per i partecipanti che ricevono la somministrazione sottocutanea nell'analisi di farmacocinetica di popolazione, la media geometrica (CV%) del volume totale di distribuzione per amivantamab somministrato per via sottocutanea è di 5,69 L (23,8%).

Eliminazione

Sulla base delle stime dei parametri di farmacocinetica individuali di amivantamab per i partecipanti che ricevono la somministrazione sottocutanea nell'analisi di farmacocinetica di popolazione, la media geometrica stimata (CV%) della clearance (CL) lineare e l'emivita terminale associata sono rispettivamente di 0,224 L/giorno (26,0%) e 18,8 giorni (34,3%).

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di amivantamab in base all'età (21-88 anni).

Compromissione renale

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di amivantamab nei pazienti con compromissione renale lieve ($60 \leq \text{clearance della creatinina [CrCl]} < 90 \text{ mL/min}$), moderata ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$) o severa ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ mL/min}$). I dati nei pazienti con insufficienza renale severa sono limitati ($n=1$), ma non ci sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in questi pazienti. L'effetto della malattia renale allo stadio terminale ($\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$) sulla farmacocinetica di amivantamab non è noto.

Compromissione epatica

È improbabile che cambiamenti nella funzionalità epatica abbiano alcun effetto sull'eliminazione di amivantamab, poiché le molecole basate sulle IgG1 come amivantamab non sono metabolizzate attraverso le vie epatiche.

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di amivantamab in caso di compromissione epatica lieve [(bilirubina totale $\leq \text{ULN}$ e $\text{AST} > \text{ULN}$) o ($\text{ULN} < \text{bilirubina totale} \leq 1,5 \text{ volte ULN}$)] o moderata ($1,5 \text{ volte ULN} < \text{bilirubina totale} \leq 3 \text{ volte ULN}$ e qualsiasi AST). I dati nei pazienti con compromissione epatica moderata sono limitati ($n=1$), ma non ci sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento della dose in questi pazienti. L'effetto della compromissione epatica severa (bilirubina totale $> 3 \text{ volte ULN}$) sulla farmacocinetica di amivantamab non è noto.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di amivantamab nei pazienti pediatrici non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

Cancerogenicità e mutagenicità

Non sono stati condotti studi sugli animali per stabilire il potenziale cancerogeno di amivantamab. I normali studi di genotossicità e di cancerogenicità non sono generalmente applicabili ai farmaci biologici, perché le proteine di grandi dimensioni non sono in grado di diffondersi nelle cellule e non possono interagire con il DNA o con il materiale cromosomico.

Tossicologia della riproduzione

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare gli effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo del feto; tuttavia, in base al suo meccanismo d'azione, amivantamab può causare danni al feto o anomalie dello sviluppo. Come riportato in letteratura, la riduzione, l'eliminazione o l'interruzione del signaling dell'EGFR embrio-fetale o materno possono prevenire l'impianto, causare perdita embrio-fetale durante varie fasi della gestazione (attraverso effetti sullo sviluppo placentare), causare anomalie dello sviluppo di vari organi o la morte precoce dei feti che sopravvivono. In modo analogo, il knockout di MET o del suo ligando fattore di crescita degli epatociti (*hepatocyte growth factor*, HGF) è risultato letale per l'embrione a causa di gravi difetti nello sviluppo della placenta, e i feti

hanno presentato difetti nello sviluppo dei muscoli in vari organi. È noto che le IgG1 umane attraversano la placenta; pertanto, amivantamab può potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)

EDTA sale bisodico diidrato

Acido acetico glaciale

L-metionina

Polisorbato 80 (E433)

Sodio acetato triidrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni

Siringa preparata

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata fino a 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C seguita da un massimo di 24 ore a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C. Dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di preparazione della dose precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non sia utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la preparazione della siringa, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mL di soluzione in un flaconcino di vetro di Tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e sigillo di alluminio con un cappuccio flip-off contenente 1 600 mg di amivantamab. Confezione da 1 flaconcino.

14 mL di soluzione in un flaconcino di vetro di Tipo 1 con un tappo in materiale elastomerico e sigillo di alluminio con un cappuccio flip-off contenente 2 240 mg di amivantamab. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La formulazione sottocutanea di Rybrevant è esclusivamente monouso ed è pronta per l'uso.

La soluzione iniettabile deve essere preparata utilizzando una tecnica asettica come segue:

Preparazione

- Determinare la dose richiesta e l'appropriato flaconcino della formulazione sottocutanea di Rybrevant necessario in base al peso del paziente al basale (vedere paragrafo 4.2).
- I pazienti di peso <80 kg ricevono 1 600 mg e per i pazienti di peso ≥80 kg, 2 240 mg a settimana dalla Settimana 1 alla 4 e successivamente ogni 2 settimane a partire dalla Settimana 5 in poi.
- Rimuovere il flaconcino appropriato della formulazione sottocutanea appropriata di Rybrevant dalla conservazione in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C).
- Controllare che la soluzione di Rybrevant sia da incolore a giallo pallido. Non utilizzare in presenza di particelle opache, alterazioni del colore o altre particelle estranee.
- Stabilizzare la formulazione sottocutanea di Rybrevant a temperatura ambiente (tra 15 °C e 30 °C) per almeno 15 minuti. Non riscaldare la formulazione sottocutanea di Rybrevant in alcun altro modo. Non agitare.
- Aspirare il volume richiesto per l'iniezione della formulazione sottocutanea di Rybrevant dal flaconcino in una siringa di dimensioni appropriate usando un ago di trasferimento. Le siringhe più piccole richiedono meno forza durante la preparazione e la somministrazione.
- La formulazione sottocutanea Rybrevant è compatibile con aghi per iniezione in acciaio inossidabile, siringhe in polipropilene e policarbonato e set per infusione sottocutanea in polietilene, poliuretano e polivinilcloruro. Se necessario, è possibile utilizzare anche una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per il lavaggio di un set per infusione.
- Sostituire l'ago di trasferimento con gli accessori appropriati per il trasporto o la somministrazione. Si raccomanda l'uso di un ago da 21G a 23G o di un set per infusione per garantire la facilità di somministrazione.

Conservazione della siringa preparata

La siringa preparata deve essere utilizzata immediatamente. Se la somministrazione immediata non è possibile, conservare la siringa preparata refrigerata a 2-8 °C per un massimo di 24 ore, seguita da una temperatura ambiente compresa tra 15 °C e 30 °C per un massimo di 24 ore. La siringa preparata deve essere smaltita se conservata in frigorifero per più di 24 ore o per più di 24 ore a temperatura ambiente. Se conservata in frigorifero, la soluzione deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Smaltimento

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 dicembre 2021

Data del rinnovo più recente: 11 settembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.