

## RESUME DES CARACTERISTIQUES 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. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**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. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Rybrevent est indiqué, en association au carboplatine et au pémétréxed, en première ligne de 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, pour les patients non opérables.

#### 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 partir d'échantillons tissulaires ou plasmatiques 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 »).

##### *Toutes les 3 semaines*

La posologie recommandée de Rybrevent, lorsqu'il est utilisé en association au carboplatine et au pémétréxed, est présentée dans le tableau 1 (voir ci-dessous et tableau 4 "débit de perfusion").

**Tableau 1: Posologie recommandée de Rybrevant toutes les 3 semaines**

Poids du patient à l'initiation <sup>a</sup>	Dose de Rybrevant	Calendrier d'administration	Nombre de flacons
Moins de 80 kg	1 400 mg	Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total) •Semaine 1 – perfusion fractionnée sur le Jour 1 et le Jour 2 •Semaines 2 à 4 – perfusion au Jour 1	4
	1 750 mg	Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7	5
Supérieur ou égal à 80 kg	1 750 mg	Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total) •Semaine 1 – perfusion fractionnée sur le Jour 1 et le Jour 2 •Semaines 2 à 4 – perfusion au Jour 1	5
	2 100 mg	Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7	6

<sup>a</sup> Ajustements posologiques non requis pour les changements de poids ultérieurs

Lorsqu'il est utilisé en association au carboplatine et au pémétréxed, Rybrevant doit être administré après le carboplatine et le pémétréxed en respectant l'ordre suivant : pémétréxed, carboplatine et ensuite Rybrevant. Pour les instructions relatives à la posologie et au mode d'administration du carboplatine et du pémétréxed, veuillez-vous référer à la rubrique 5.1 ainsi qu'à l'information produit des médicaments concernés.

#### 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  $\leq 1$  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 2. Se référer également au Tableau 2 ci-dessous pour les ajustements posologiques spécifiques en cas d'effets indésirables particuliers.

**Tableau 2 : Modifications de dose recommandées en cas d'effets indésirables**

Dose*	1 <sup>ère</sup> modification de dose	2 <sup>ème</sup> modification de dose	3 <sup>ème</sup> modification de dose
1 400 mg	1 050 mg	700 mg	Arrêter Rybrevant
1 750 mg	1 400 mg	1 050 mg	
2 100 mg	1 750 mg	1 400 mg	

\* Dose à laquelle l'effet indésirable est survenu

#### 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 4). Des prémédications devront être administrées avant la dose suivante (incluant de la dexaméthasone à 20 mg ou équivalent) (voir Tableau 3).
- 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 1 ou 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 pour les rashes de grade 2 persistants (voir Tableau 2). 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  $\leq 2$ , 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 3). Pour les doses suivantes, des antihistaminiques et des antipyrétiques doivent être administrés. Les glucocorticoïdes doivent également être réintroduits en cas d'interruption prolongée. Des antiémétiques doivent être administrés si nécessaire.

**Tableau 3 : Schéma posologique des prémédications**

Prémédication	Dose	Voie d'administration	Fenêtre de prise recommandée 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 (20 mg) ou équivalent	Intraveineuse	45 à 60 minutes
Glucocorticoïdes+	Dexaméthasone (10 mg) ou équivalent	Intraveineuse	45 à 60 minutes

\* Requis avant chaque administration.

‡ Requis avant la dose initiale (Semaine 1, Jour 1) ou avant la dose suivante en cas de RLP ;

+ Requis avant la 2<sup>nde</sup> dose (Semaine 1, Jour 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 4 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 4 : Débits de perfusion pour l'administration de Rybrevent toutes les 3 semaines**

<b>Patient de poids inférieur à 80 kg</b>			
<b>Semaine</b>	<b>Dose (par poche de 250 mL)</b>	<b>Débit de perfusion initial</b>	<b>Débit de perfusion ultérieur<sup>†</sup></b>
<b>Semaine 1 (perfusion en dose fractionnée)</b>			
Semaine 1 <i>Jour 1</i>	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 <i>Jour 2</i>	1 050 mg	33 mL/h	50 mL/h
<b>Semaine 2</b>	1400 mg	65 mL/h	
<b>Semaine 3</b>	1400 mg	85 mL/h	
<b>Semaine 4</b>	1400 mg	125 mL/h	
<b>Semaines suivantes*</b>	1 750 mg	125 mL/h	
<b>Patient de poids supérieur ou égal à 80 kg</b>			
<b>Semaine</b>	<b>Dose (par poche de 250 mL)</b>	<b>Débit de perfusion initial</b>	<b>Débit de perfusion ultérieur<sup>†</sup></b>
<b>Semaine 1 (perfusion en dose fractionnée)</b>			
Semaine 1 <i>Jour 1</i>	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 <i>Jour 2</i>	1 400 mg	25 mL/h	50 mL/h
<b>Semaine 2</b>	1 750 mg	65 mL/h	
<b>Semaine 3</b>	1 750 mg	85 mL/h	
<b>Semaine 4</b>	1 750 mg	125 mL/h	
<b>Semaines suivantes*</b>	2 100 mg	125 mL/h	

\* A compter de la Semaine 7, les patients reçoivent une dose toutes les 3 semaines.

† En l'absence de réaction liée à la perfusion 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 par l'amivantamab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### **Fertilité**

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

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

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

## **4.8. Effets indésirables**

### **Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient des rashes (81 %), des réactions liées à la perfusion (60 %), une toxicité pour les ongles (51 %), une hypoalbuminémie (34 %), des œdèmes (31 %), une fatigue (28 %), une stomatite (29 %), des nausées (35 %) et une constipation (28 %). Les effets indésirables graves incluaient des PID (1,1 %), des RLP (1,9 %) et des rashes (7,7 %). 3,6 pour cent des patients ont arrêté Rybrevant en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement étaient les rash (0,9%), les RLP (0,9 %), les PID (1,1 %), et une toxicité pour les ongles (0,6 %).

### **Tableau récapitulatif des effets indésirables**

Le Tableau 5 résume les effets indésirables liés au médicament survenus chez les patients ayant reçu l'amivantamab.

Les données reflètent l'exposition à l'amivantamab de 531 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique ayant reçu l'amivantamab en monothérapie ou en association au carboplatine et au pémétréxed. Les patients avaient reçu l'amivantamab dans le

cadre des études CHRYSALIS et PAPILLON à la dose de 1 050 mg, 1 400 mg, 1 750 mg ou 2 100 mg. L'exposition médiane à l'amivantamab était de 5,6 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 ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  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 5 : Effets indésirables chez les patients recevant l'amivantamab**

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Tous grade (%)	Grade 3-4 (%)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Hypoalbuminémie* (voir rubrique 5.1)	Très fréquent	34	3
Appétit diminué		21	1
Hypocalcémie		11	0,6
Hypokaliémie		10	1
Hypomagnésémie		10	0,6
<b>Affections du système nerveux</b>			
Sensation vertigineuse*	Très fréquent	12	0,2
<b>Affections oculaires</b>			
Autres troubles oculaires*	Fréquent	6	0
Défauts visuels*		2	0
Croissance des cils*	Peu fréquent	0,8	0
Kératite		0,4	0
Uvéite		0,2	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
Pneumopathie interstitielle diffuse*	Fréquent	3	1
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Nausées	Très fréquent	27	0,6
Stomatite*		29	2
Constipation		28	0
Vomissements		15	1
Diarrhée		14	2
Douleur abdominale*		10	0,8
Hémorroïdes	Fréquent	6	0,4
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
Alanine aminotransférase augmentée	Très fréquent	20	2
Aspartate aminotransférase augmentée		18	0,9
Phosphatase alcaline sanguine augmentée		12	0,6
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Rash*	Très fréquent	80	8
Toxicité pour les ongles*		51	3
Sècheresse cutanée*		18	0
Prurit		15	0
Nécrolyse épidermique toxique	Peu fréquent	0,2	0,2
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Myalgie	Fréquent	9	0,6
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Œdème*	Très fréquent	30	0,9
Fatigue*		28	2
Fièvre		12	0
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>			
Réaction liée à la perfusion	Très fréquent	60	2

\* Groupement de termes

## Description d'une sélection d'effets indésirables

### Réactions liées à la perfusion

Chez les patients traités par l'amivantamab en monothérapie, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 67 % des patients. Quarante-vingt-dix-huit pour cent des RLP étaient de grade 1-2. Quarante-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).

Chez les patients traités par l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétréxed, des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 42% des patients. Plus de 98% des RLP étaient de grade 1-2. La majorité des RLP sont survenues lors de la première perfusion, avec un délai médian d'apparition de 60 minutes (intervalle 0 à 7 heures), et la majorité sont survenues dans les 2 heures après le début de la perfusion. Une RLP peut parfois survenir lors de la réintroduction de l'amivantamab après une interruption de traitement prolongée de plus de 6 semaines.

### 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 traités par l'amivantamab en monothérapie et chez 2,6% des patients traités par l'amivantamab en association au carboplatine et au pémétréxed. 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 réactions de type rashes (incluant des dermatites acnéiformes), un prurit et une sécheresse cutanée sont survenues chez 86 % des patients traités par l'amivantamab seul ou en association au carboplatine et au pémétréxed. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2, des réactions de type rash de grade 3 étant survenue chez 8 % des patients. Des rashes ont conduit à l'arrêt de l'amivantamab chez 0,9 % 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 3,2 % des patients (voir rubrique 4.4).

### Affections oculaires

Des affections oculaires, incluant des kératites (0,4 %), sont survenues chez 9 % des patients traités par l'amivantamab. Les autres effets indésirables rapportés incluaient une croissance des cils, un défaut visuel, et d'autres troubles oculaires. Tous les événements étaient de grade 1-2 (voir rubrique 4.4).

## Autres populations particulières

### Personnes âgées

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

### Immunogénicité

Comme avec toute protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité. Dans les études cliniques chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique traités par l'amivantamab, 3 (0,5 %) des 663 participants ayant reçu RYBREVANT et chez qui la présence d'anticorps antimédicaments (ADA) était évaluable, ont été testés positifs aux anticorps anti-amivantamab apparus en cours de traitement. 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 est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet



indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

#### 4.9. Surdosage

Dans une étude clinique au cours de laquelle les patients ont reçu jusqu'à 2 100 mg d'amivantamab administrés par voie intraveineuse, aucune dose maximale tolérée n'a été déterminée. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage en amivantamab. En cas de surdosage, le traitement par Rybrevant doit être arrêté, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme d'évènements indésirables, et des mesures générales de prise en charge appropriées doivent immédiatement être instaurées jusqu'à régression ou disparition de la toxicité clinique.

### 5. PROPRIETES 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 clinique

*Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avec mutations d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR non précédemment traité (PAPILLON)*

PAPILLON est une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant un traitement par Rybrevant en association au carboplatine et au pémétréxed à une chimiothérapie seule (carboplatine et pémétréxed) chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique associé à des mutations activatrices d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, naïfs de traitement. Chez les 308 patients, les échantillons de tissu (92,2%) et/ou de plasma (7,8%) ont été testés 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 55,5% des patients et/ou par réaction de polymérase en chaîne (PCR) chez 44,5% des patients. Les patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion étaient éligibles à l'essai si celles-ci étaient définitivement traitées, stables sur le plan clinique, asymptomatiques, et que tout traitement par corticoïdes était terminé depuis au moins 2 semaines avant la randomisation.

Rybrevant était administré par voie intraveineuse à la dose de 1 400 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 1 750 mg (pour les patients ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 3 semaines à la dose de 1 750 mg (pour les patients < 80 kg) ou de 2 100 mg (pour les patients ≥ 80 kg) à compter de la Semaine 7 jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le carboplatine était administré par voie intraveineuse à une aire sous la courbe concentration-temps de 5 mg/mL par minute (ASC 5) une fois toutes les 3 semaines, jusqu'à 12 semaines. Le pémétréxed était administré par voie intraveineuse à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. La randomisation était stratifiée par indice de performance ECOG (0 ou 1), antécédents de métastases cérébrales (oui ou non), et utilisation préalable d'ITK anti-EGFR (oui ou non). En cas de progression

confirmée de leur maladie, les patients randomisés dans le bras carboplatine et pémétréxed avaient la possibilité de recevoir ensuite Rybrevant en monothérapie (cross-over).

Un total de 308 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir Rybrevant en association au carboplatine et au pémétréxed (N=153) ou carboplatine et pémétréxed (N=155). L'âge médian était de 62 ans (intervalle : 27 à 92), avec 39% de patients  $\geq$  65 ans ; 58% étaient des femmes ; 61% étaient asiatiques et 36% caucasiens. L'indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à l'inclusion était de 0 (35%) ou de 1 (64%) ; 58% n'avaient jamais fumé ; 23% avaient des antécédents de métastases cérébrales et 84% avaient un cancer de stade IV lors du diagnostic initial.

Rybrevant en association au carboplatine et au pémétréxed a démontré une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie sans progression (PFS) comparé au carboplatine et au pémétréxed, avec un HR de 0,39 (IC à 95% : 0,29 ; 0,52 ;  $p < 0,0001$ ), démontrant une réduction de 61% du risque de progression de la maladie ou de décès des patients. Lors de l'analyse initiale, une forte tendance a été observée sur la survie globale suggérant un bénéfice en termes de survie en faveur du bras traité par Rybrevant, alors que 65 patients randomisés dans le bras carboplatine - pémétréxed (soit 42%) ont effectué un cross over pour recevoir Rybrevant en monothérapie. La proportion de patients traités par Rybrevant en association au carboplatine et au pémétréxed encore en vie à 18 mois et à 24 mois (74% et 72%, respectivement) était plus importante que celle des patients traités par carboplatine et pémétréxed (68% et 54%, respectivement). Les analyses des critères post-progression ont démontré que le bénéfice en termes de PFS était préservé sur les lignes ultérieures de traitement. Les résultats d'efficacité après un suivi médian de 14,9 mois (intervalle : 0,3 à 27,0) sont résumés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude PAPILLON**

	<b>Rybrevant + Carboplatine + pémétréxed (N=153)</b>	<b>carboplatine + pémétréxed (N=155)</b>
<b>Survie sans progression (PFS)<sup>a</sup></b>		
Nombre d'évènements (%)	84 (55%)	132 (85%)
Médiane, mois (IC à 95%)	11,4 (9,8 ; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (IC à 95%); valeur de p	0,39 (0,29 ; 0,52); $p < 0,0001$	
<b>Taux de réponse objective<sup>a, b</sup></b>		
ORR, % (IC à 95%)	73% (65%, 80%)	47% (39%; 56%)
Odds ratio (IC à 95%); valeur de p	3,0 (1,8; 4,8); $p < 0,0001$	
Réponse complète	3,9%	0,7%
Réponse partielle	69%	47%
<b>Durée de réponse (DOR)<sup>a†</sup></b>		
Médiane <sup>b</sup> (IC à 95%), mois	10,1 (8,5; 13,9)	5,6 (4,4; 6,9)
Patients avec une DOR $\geq$ 6 mois	77%	44%
<b>Survie globale (OS)<sup>c</sup></b>		
Nombre d'évènements	28	42
Médiane, mois (IC à 95%)	NE (NE; NE)	24,3 (22,0; NE)
HR (IC à 95%); valeur de p	0,68 (0,42; 1,10); $p = 0,11$	
<b>Temps jusqu'au traitement suivant (TTST)<sup>d</sup></b>		
Nombre de patients ayant reçu un traitement ultérieur (%)	58 (38%)	109 (70%)
Médiane, mois (IC à 95%)	17,7 (13,7; NE)	9,9 (8,6; 11,1)
HR (IC à 95%); valeur de p	0,35 (0,25; 0,49); $p < 0,0001$	
<b>PFS après le 1<sup>er</sup> traitement ultérieur (PFS2)<sup>e</sup></b>		

Nombre de patients progressant après le traitement suivant (%)	33 (22%)	61 (39%)
Médiane, mois (IC à 95%)	NE (22,8; NE)	17,3 (14,0; 21,5)
HR (IC à 95%); valeur de p	0,49 (0,32; 0,76); p=0,001	
<b>Temps jusqu'à progression symptomatique (TTSP)<sup>f</sup></b>		
Nombre d'évènements	45 (29%)	64 (41%)
Médiane, mois (IC à 95%)	NE (18,6; NE)	20,1 (13,1; NE)
HR (IC à 95%); valeur de p	0,67 (0,46; 0,98); p=0,039	

IC = intervalle de confiance

NE = non évaluable

<sup>a</sup> Revue Centralisée Indépendante en Aveugle selon RECIST v1.1

<sup>b</sup> Sur la base de l'estimation de Kaplan-Meier.

<sup>c</sup> Sur la base des résultats de l'analyse intermédiaire de l'OS. L'analyse de l'OS n'était pas ajustée sur le facteur de confusion potentiel du crossover (65 [42%] des patients du bras carboplatine + pémétrexed ayant reçu un traitement ultérieur par Rybrevant en monothérapie).

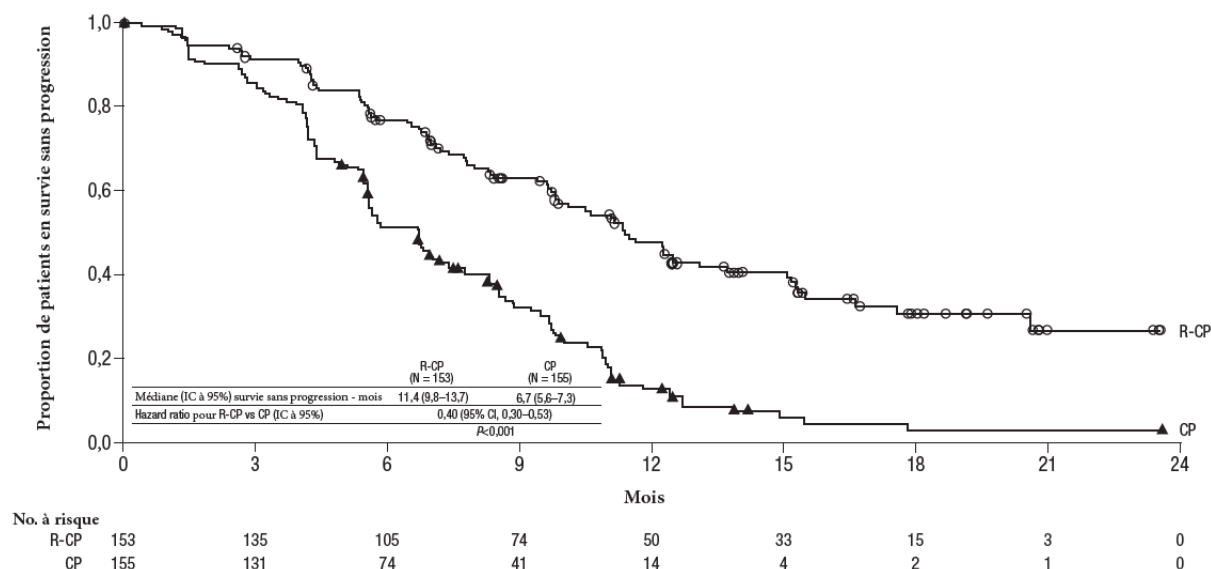
<sup>d</sup> Défini comme le délai entre la date de randomisation et la date de démarrage du traitement anticancéreux ultérieur après arrêt du traitement de l'étude.

<sup>e</sup> Défini comme le délai entre la randomisation et la date de progression objective de la maladie après initiation du traitement anticancéreux ultérieur, sur la base de l'évaluation par l'investigateur, ou de décès, selon l'évènement survenant en premier.

<sup>f</sup> Défini comme le délai entre la randomisation et la survenue de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes considérés par l'investigateur comme liés au cancer du poumon et nécessitant un changement de traitement anticancéreux et/ou une prise en charge clinique pour gérer les symptômes, ou le décès, selon l'évènement survenant le premier.

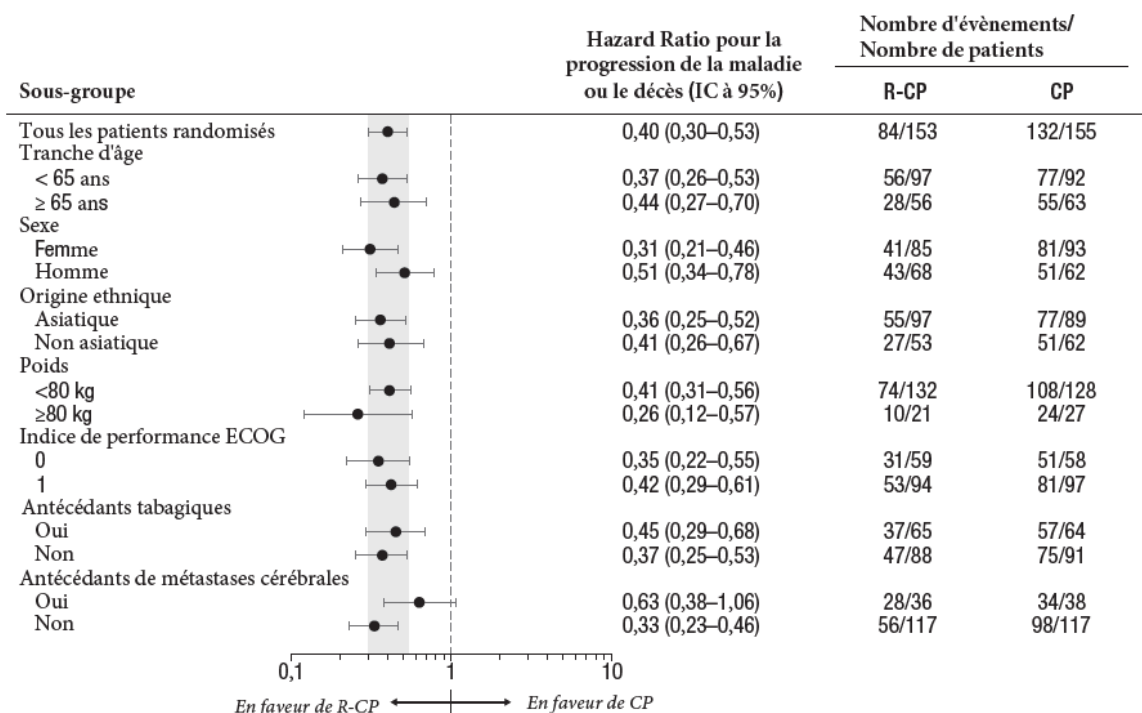
‡ Chez les patients en réponse confirmée.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la Survie Sans Progression chez les patients atteints de CBNPC non précédemment traités (évaluation par BICR)**

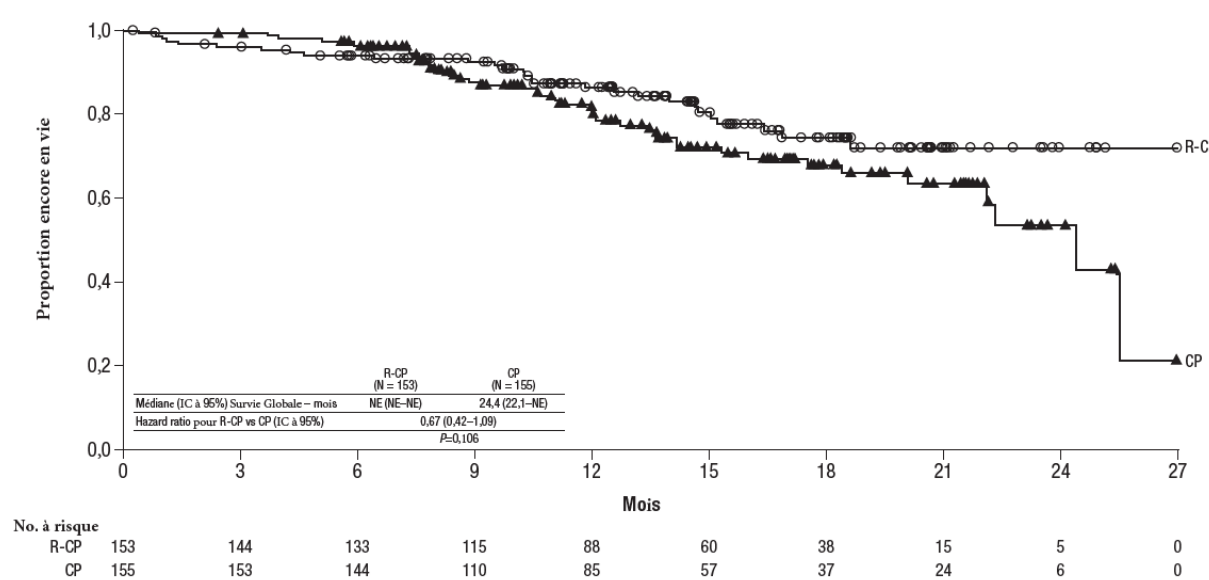


Le bénéfice de Rybrevant en association au carboplatine et au pémétrexed comparé au carboplatine - pémétrexed en termes de PFS était cohérent dans les sous-groupes prédéfinis : métastases cérébrales à l'inclusion dans l'étude (oui ou non), âge (< 65 ou ≥ 65 ans), sexe (homme ou femme), origine ethnique (asiatique ou non asiatique), poids (< 80 kg ou ≥ 80 kg), indice de performance ECOG (0 ou 1), et antécédents tabagiques (oui ou non).

**Figure 2 : Forest Plot : Analyse en sous-groupes de la Survie Sans Progression – étude Papillon**



**Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la Survie Globale chez les patients atteints de CBNPC non précédemment traités (évaluation par BICR)**



### Résultats rapportés par les patients

Les symptômes et la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) rapportés par les patients étaient collectés électroniquement à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30 et PROMIS-PF. Ces questionnaires étaient complétés environ toutes les 6 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement. Ils étaient ensuite complétés 30 jours après la dernière dose de traitement, puis toutes les 12 semaines pendant un an. Le taux de complétude était élevé à l'inclusion (> 97%) et pendant le traitement (> 80% jusqu'au Cycle 31) dans les deux bras. A l'inclusion, le fardeau des symptômes rapporté par les patients était faible dans les deux bras de traitement et les capacités fonctionnelles élevées.

L'analyse des PRO a démontré que les bénéfices cliniques apportés par Rybrevant en association au carboplatine et au pémétréxed n'étaient pas associés à un impact négatif sur la qualité de vie liée à la santé. Sur toutes les échelles de PRO, la qualité de vie liée à la santé des patients à l'inclusion était maintenue sous traitement dans les deux bras.

Les analyses du temps jusqu'à détérioration ont montré que le délai médian jusqu'à l'aggravation des symptômes était retardé de 2 à 5 mois pour Rybrevant en association au carboplatine et au pémétréxed comparé à carboplatine et pémétréxed seuls pour la dyspnée (HR=0,75 ; IC à 95% : 0,55 ; 1,01), la douleur (HR=0,74 ; IC à 95% : 0,55 ; 1,00), l'insomnie (HR=0,75 ; IC à 95% : 0,54 ; 1,04), la diarrhée (HR=0,67 ; IC à 95% : 0,47 ; 0,95), et les nausées/vomissements (HR=0,74 ; IC à 95% : 0,55 ; 0,98).

### **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).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

D'après les données de Rybrevant en monothérapie, 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.

D'après les données de pharmacocinétique de population de Rybrevant, les concentrations de Rybrevant à l'état d'équilibre étaient atteintes à la semaine 13 pour les 2 schémas d'administration (toutes les 3 semaines et toutes les 2 semaines) et le facteur d'accumulation systémique était de 1,9.

### **Distribution**

D'après les estimations des paramètres de pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique du volume total de distribution de l'amivantamab (% CV) est de 5,12 L (27,8 %) après administration de la dose recommandée de Rybrevant.

### **Élimination**

La moyenne géométrique (% CV) de la clairance linéaire (CL) et la demi-vie terminale sont de 0,266 L/jour (30,4%) et de 13,7 jours (31,9 %), respectivement.

### **Populations particulières**

#### **Sujets âgés**

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée selon l'âge (27-87 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. DONNEES 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 de manipulation

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

### Préparation

- Déterminer la dose requise 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.
- Pour le schéma d'administration toutes les 3 semaines, les patients < 80 kg reçoivent 1 400 mg une fois par semaine jusqu'à un total de 4 doses, puis 1 750 mg toutes les 3 semaines à compter de la semaine 7, et les patients ≥ 80 kg reçoivent 1 750 mg une fois par semaine jusqu'à un total de 4 doses, puis 2 100 mg toutes les 3 semaines à compter de la semaine 7.
- 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.
- L'ensemble de perfusion avec le filtre **doit** être amorcé avec une solution de glucose à 5% ou une solution de chlorure de sodium à 0,9% avant le démarrage de chaque perfusion de Rybrevant.
- 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.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

**JANSSEN-CILAG**

1 RUE CAMILLE DESMOULINS

TSA 91003

92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- CIP 34009 550 861 7 8 : 7 mL de solution d'amivantamab dans un flacon en verre (type 1); boite de 1 flacon.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.