

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrRYBREVANT®

amivantamab pour injection

concentré pour solution pour perfusion intraveineuse

fiole à usage unique de 350 mg / 7 mL (50 mg/mL)

antinéoplasique, anticorps monoclonal

Code ATC : L01FX18

PrRybrevant, indiqué :

- pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), et dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur Rybrevant, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments : www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html.

Rybrevant, indiqué :

- en association avec le carboplatine et le pemetrexed comme traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR),

bénéficie d'une autorisation de mise en marché **sans conditions**.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
30 mars 2022

Date de révision :
28 juin 2024

Numéro de contrôle : 282121

© 2024 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de haute qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil bénéfices/risques est sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les commanditaires/fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	06/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	06/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	06/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	06/2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	4
TABLE DES MATIÈRES	4
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	6
1 INDICATIONS	6
1.1 Pédiatrie	6
1.2 Gériatrie	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.3 Reconstitution	12
4.4 Administration	12
4.5 Dose oubliée	15
5 SURDOSAGE	15
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	16
7.1 Populations particulières	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Femmes qui allaitent	21
7.1.3 Enfants et adolescents	21
7.1.4 Personnes âgées	21
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables	21

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	23
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ..	29
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	29
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	31
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	31
9.3	Interactions médicament-comportement	31
9.4	Interactions médicament-médicament	31
9.5	Interactions médicament-aliment	31
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	31
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1	Mode d'action	32
10.2	Pharmacodynamie.....	32
10.3	Pharmacocinétique.....	32
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		35
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
14	ÉTUDES CLINIQUES	35
14.1	Études cliniques par indication.....	35
	Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR	36
	<i>CPNPC jamais traité auparavant</i>	36
	<i>CPNPC ayant déjà été traité</i>	39
14.3	Immunogénicité	40
15	MICROBIOLOGIE.....	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	41
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RYBREVANT (amivantamab pour injection) est indiqué :

- en association avec le carboplatine et le pemetrexed pour le traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR pour *epidermal growth factor receptor*)

Un test validé est requis pour déterminer le statut mutationnel positif d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR avant le traitement (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

- comme monothérapie chez les patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, qui sont porteurs de mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR et dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.

L'efficacité clinique de Rybrevant en monothérapie s'appuie sur le taux de réponse objective (TRO) et la durée de réponse observés lors d'un essai à un seul groupe mené chez des patients présentant des mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR.

Un test validé est requis pour déterminer le statut mutationnel positif d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR avant le traitement (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

1.1 Pédiatrie

- D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Rybrevant n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques (< 18 ans); par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans cette population.

1.2 Gériatrie

- Aucune différence cliniquement pertinente quant à l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les résultats des études cliniques semblent indiquer que l'utilisation de l'amivantamab chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Rybrevant est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris à tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Rybrevant doit être administré par un professionnel de la santé qui dispose d'un soutien médical approprié pour prendre en charge les réactions liées à la perfusion (RLP), le cas échéant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Lorsqu'on envisage d'utiliser Rybrevant, il faut effectuer un test validé avant la mise en route du traitement afin de confirmer la présence d'une mutation d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).
- Administrer une prémédication avant la perfusion (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Tableau 4](#)).
- Administrer Rybrevant par un accès veineux périphérique pour toutes les doses du Cycle 1 afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (voir [4.4 Administration](#)).
- Administrer Rybrevant dilué par voie intraveineuse selon les débits de perfusion indiqués au [Tableau 1](#) et au [Tableau 3](#) en fractionnant la dose initiale en deux perfusions administrées les Jours 1 et 2 de la Semaine 1.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Il est recommandé de poursuivre le traitement par Rybrevant jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir [4.4 Administration](#)). Une prémédication doit être administrée avant chaque perfusion de Rybrevant, selon les recommandations (voir [Médicaments pré-perfusion](#) et [Tableau 4](#)).

Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed

La dose recommandée de Rybrevant, administré en association avec le carboplatine et le pemetrexed, est indiquée au [Tableau 1](#) (voir les débits de perfusion dans le [Tableau 7](#)).

Lorsqu'il est administré en association avec le carboplatine et le pemetrexed, Rybrevant doit être administré après le carboplatine et le pemetrexed dans l'ordre suivant : le pemetrexed, le carboplatine, puis Rybrevant (voir [Tableau 2](#)).

Tableau 1 : Dose et calendrier d'administration recommandés de Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Poids corporel au départ ^a	Dose recommandée	Calendrier d'administration	Nombre de fioles de Rybrevant à 350 mg/7 mL/dose
Moins de 80 kg	1 400 mg	1 fois par semaine (total de 4 doses) des Semaines 1 à 4 <ul style="list-style-type: none"> • Semaine 1 – dose fractionnée en deux perfusions les Jours 1 et 2 • Semaines 2 à 4 – perfusion le Jour 1 • Semaines 5 et 6 – aucune dose 	4
	1 750 mg	Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7	5
Supérieur ou égal à 80 kg	1 750 mg	1 fois par semaine (total de 4 doses) des Semaines 1 à 4 <ul style="list-style-type: none"> • Semaine 1 – dose fractionnée en deux perfusions les Jours 1 et 2 • Semaines 2 à 4 – perfusion le Jour 1 • Semaines 5 et 6 – aucune dose 	5
	2 100 mg	Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7	6

^a Aucun ajustement posologique n'est requis lors de changements subséquents du poids corporel.

Tableau 2 : Ordre d'administration et schéma recommandés de Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed		
Administer le schéma dans l'ordre suivant : le pemetrexed en premier, le carboplatine en deuxième et Rybrevant en dernier.		
Médicament	Dose	Durée et moment du traitement
Pemetrexed	Pemetrexed à 500 mg/m ² par voie intraveineuse Consulter la monographie du pemetrexed pour obtenir les renseignements complets.	Toutes les 3 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.
Carboplatine	Carboplatine à une ASC de 5 par voie intraveineuse Consulter la monographie du carboplatine pour obtenir les renseignements complets.	Toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de 12 semaines.
Rybrevant	Rybrevant par voie intraveineuse Voir le Tableau 1 .	Toutes les 3 semaines, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Rybrevant en monothérapie

La dose recommandée de Rybrevant en monothérapie est indiquée au [Tableau 3](#) (voir les débits de perfusion dans le [Tableau 8](#)).

Tableau 3 : Dose et calendrier d'administration recommandés de Rybrevant en monothérapie

Poids corporel au départ^a	Dose recommandée	Calendrier d'administration	Nombre de fioles de Rybrevant à 350 mg/7 mL/dose
Moins de 80 kg	1 050 mg	1 fois par semaine (total de 4 doses) des Semaines 1 à 4 <ul style="list-style-type: none"> • Semaine 1 – dose fractionnée en deux perfusions les Jours 1 et 2 • Semaines 2 à 4 – perfusion le Jour 1 	3
		Toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5	
Supérieur ou égal à 80 kg	1 400 mg	1 fois par semaine (total de 4 doses) des Semaines 1 à 4 <ul style="list-style-type: none"> • Semaine 1 – dose fractionnée en deux perfusions les Jours 1 et 2 • Semaines 2 à 4 – perfusion le Jour 1 	4
		Toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5	

^a Aucun ajustement posologique n'est requis lors de changements subséquents du poids corporel.

Médicaments pré-perfusion

Avant la perfusion initiale de Rybrevant (Semaine 1, Jours 1 et 2), il faut administrer des antihistaminiques, des antipyrétiques et des glucocorticoïdes pour réduire le risque de RLP en suivant les directives du [Tableau 4](#). Pour les doses subséquentes, administrer à la fois des antihistaminiques et des antipyrétiques avant chaque perfusion, et des glucocorticoïdes si nécessaire. Administrer des antiémétiques au besoin.

Tableau 4 : Prémédications

Médicament	Dose	Voie d'administration	Fenêtre d'administration de la prémédication avant l'administration de Rybrevant
Antihistaminique*	Diphénhydramine (de 25 à 50 mg) ou équivalent	i.v.	de 15 à 30 minutes
		orale	de 30 à 60 minutes
Antipyrétique*	Acétaminophène (de 650 à 1 000 mg)	i.v.	de 15 à 30 minutes
		orale	de 30 à 60 minutes
Glucocorticoïde‡	Dexaméthasone (20 mg) ou équivalent	i.v.	de 45 à 60 minutes
Glucocorticoïde*	Dexaméthasone (10 mg) ou équivalent	i.v.	de 45 à 60 minutes

i.v. : intraveineuse

* Requis à toutes les doses.

‡ Requis à la dose initiale (Semaine 1, Jour 1).

+ Requis à la deuxième dose (Semaine 1, Jour 2); facultatif pour les doses subséquentes.

Modifications de la dose

Le [Tableau 5](#) présente les réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables ([Tableau 6](#)).

Tableau 5 : Réductions de la dose de Rybrevant en cas d'effets indésirables

Dose*	1 ^{re} réduction de la dose	2 ^e réduction de la dose	3 ^e modification de la dose
1 050 mg	700 mg	350 mg	Arrêter le traitement par Rybrevant
1 400 mg	1 050 mg	700 mg	
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 apparu.

Tableau 6 : Modifications de la dose en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la dose
Réactions liées à la perfusion (RLP) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grade 1 à 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la perfusion de Rybrevant au premier signe d'une RLP. Surveiller les patients jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. • Administrer des médicaments de soutien supplémentaires (p. ex. glucocorticoïdes, antihistaminiques, antipyrétiques et antiémétiques supplémentaires) selon la situation clinique. • Une fois les symptômes résolus, reprendre la perfusion à un débit équivalent à 50 % du débit précédent. • S'il n'y a pas de symptômes supplémentaires, le débit peut être augmenté en fonction du débit de perfusion recommandé (voir Tableau 7 et Tableau 8). • Une prémédication doit être administrée avant la dose suivante (voir Tableau 4).
	Réaction récurrente de grade 3 ou toute réaction de grade 4	Arrêter définitivement le traitement par Rybrevant.
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	PID/pneumopathie inflammatoire suspectée (tous les grades)	Interrompre le traitement par Rybrevant.
	PID/pneumopathie inflammatoire confirmée (tous les grades)	Arrêter définitivement le traitement par Rybrevant.
Réactions cutanées ou unguéales (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer des soins de soutien. • Réévaluer après 2 semaines.
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer des soins de soutien. • Si les symptômes ne se sont pas atténués au bout de 2 semaines, envisager de réduire la dose (voir Tableau 5).
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer des soins de soutien. • Interrompre le traitement par Rybrevant jusqu'à ce que l'effet indésirable s'atténue. Lorsque le grade de l'effet indésirable est ≤ 2, reprendre le traitement par Rybrevant à une dose réduite (voir Tableau 5). • Si les symptômes ne se sont pas atténués au bout de 2 semaines, arrêter définitivement le traitement.
	Grade 4 ou affection cutanée bulleuse, vésication ou affections cutanées exfoliatives	Arrêter définitivement le traitement par Rybrevant.

	sévères, y compris nécrolyse épidermique toxique (NET)	
Autres effets indésirables (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Rybrevant jusqu'à ce que l'effet indésirable s'atténue et que son grade soit ≤ 1, ou que le patient retrouve son état initial. • Reprendre le traitement à la même dose si le patient se rétablit en au plus 1 semaine. • Reprendre le traitement à une dose réduite (voir Tableau 5) si le patient se rétablit après 1 semaine. • Arrêter définitivement le traitement par Rybrevant si le patient ne s'est pas rétabli au bout de 4 semaines.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Rybrevant jusqu'à ce que l'effet indésirable s'atténue et que son grade soit ≤ 1, ou que le patient retrouve son état initial. • Reprendre le traitement à une dose réduite (voir Tableau 5) si le patient se rétablit en au plus 4 semaines. • Arrêter définitivement le traitement par Rybrevant si le patient ne s'est pas rétabli au bout de 4 semaines. • Arrêter définitivement le traitement par Rybrevant en cas de récurrence d'une réaction de grade 4.

Modifications de la dose recommandées en cas d'effets indésirables de Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Pour l'administration de Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed, suivre les modifications de la dose recommandées au [Tableau 6](#) en cas d'effets indésirables de Rybrevant. Consulter les monographies du carboplatine et du pemetrexed pour les modifications posologiques recommandées.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle sur Rybrevant n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les analyses pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CICr] ≥ 60 et < 90 mL/min) ou modérée (CICr ≥ 29 et < 60 mL/min). On ne dispose d'aucune donnée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CICr ≥ 15 et < 29 mL/min) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle sur Rybrevant n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. D'après les analyses pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ([bilirubine totale \leq LSN* et ASAT $>$ LSN] ou [bilirubine totale $>$ LSN et $\leq 1,5$ x LSN]). On ne dispose d'aucune donnée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $1,5$ à 3 x LSN) ou sévère (bilirubine totale $>$ 3 x LSN) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

* LSN : limite supérieure de la normale

Enfants et adolescents (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Rybrevant n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de Rybrevant chez les patients âgés de 65 ans ou plus. L'incidence des événements indésirables ayant entraîné une interruption du traitement a été plus élevée chez les patients âgés (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux : dilution

La solution Rybrevant doit être diluée et préparée pour une administration par perfusion intraveineuse par un professionnel de la santé en utilisant une technique aseptique.

- Déterminer la dose requise et le nombre de fioles de Rybrevant nécessaires en fonction du poids initial du patient (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Chaque fiole de Rybrevant contient 350 mg d'amivantamab.
- Vérifier que la solution Rybrevant est incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser en cas de changement de couleur ou de présence de particules visibles.
- Prélever et jeter un volume de solution de dextrose [glucose] USP à 5 % ou de solution de chlorure de sodium USP à 0,9 % d'un sac de perfusion de 250 mL correspondant au volume de Rybrevant à ajouter (c.-à-d. jeter 7 mL de diluant du sac de perfusion pour chaque fiole de Rybrevant). Les sacs de perfusion doivent être faits de polychlorure de vinyle (PVC), de polypropylène (PP), de polyéthylène (PE) ou d'un mélange de polyoléfine (PP + PE).
- Prélever 7 mL de Rybrevant de chaque fiole et l'ajouter au sac de perfusion. Le volume final dans le sac de perfusion doit être de 250 mL. Chaque fiole contient un trop-plein de 0,5 mL pour assurer un volume extractible suffisant. Jeter toute portion inutilisée restant dans chaque fiole.
- Retourner doucement le sac pour mélanger la solution. Ne pas agiter.
- Inspecter visuellement la solution diluée avant l'administration. Ne pas utiliser en cas de changement de couleur ou de présence de particules visibles.
- Les solutions diluées doivent être administrées dans les 10 heures (incluant le temps de perfusion compris entre 2 et 5 heures, [Tableau 7](#) et [Tableau 8](#)) à température ambiante (entre 15 et 25 °C) et à lumière ambiante (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

4.4 Administration

- En raison de la fréquence des réactions liées à la perfusion (RLP; voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) à la première dose, il faut administrer Rybrevant par un accès veineux périphérique pour toutes les doses du Cycle 1 (de la Semaine 1 à la Semaine 4) pour limiter l'exposition au médicament en cas de RLP. Dans le cas où l'accès veineux périphérique s'avère problématique, on peut envisager d'administrer plus tôt la perfusion par voie centrale au Cycle 1 en commençant après le Jour 8 du Cycle 1, si cela est jugé acceptable du point de vue médical.

- L'administration de Rybrevant par voie centrale aux semaines suivantes peut être envisagée.
- Il faut diluer la première dose de Rybrevant au moment le plus proche possible de l'administration afin d'avoir un maximum de souplesse quant au temps de perfusion et à la prise en charge des RLP.
- Avant l'administration, purger l'ensemble de perfusion avec le diluant (soit une solution de dextrose à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %).
- Administrer la solution diluée par perfusion intraveineuse en utilisant un ensemble de perfusion muni d'un régulateur de débit et d'un filtre intégré avec membrane en polyéthersulfone (PES) stérile, apyrogène et à faible liaison aux protéines (dimension des pores : 0,2 micromètre) qui a été, au préalable, purgé avec un diluant seulement. Les ensembles d'administration doivent être en polyuréthane (PU), en polybutadiène (PBD), en PVC, en PP ou en PE.
- Ne pas perfuser Rybrevant en même temps que d'autres agents dans la même tubulure d'administration intraveineuse.
- Ce médicament est destiné à un usage unique seulement. Tout médicament inutilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed

- Administrer Rybrevant, utilisé en association avec le carboplatine et le pemetrexed, par voie intraveineuse à la dose recommandée au [Tableau 1](#) et selon les débits de perfusion indiqués au [Tableau 7](#).
- Lorsqu'il est administré en association avec le carboplatine et le pemetrexed, Rybrevant est administré une fois par semaine pendant les 4 premières semaines. Les patients ne reçoivent pas le traitement par Rybrevant à la Semaine 5 ou 6. Rybrevant est administré à la Semaine 7, puis toutes les 3 semaines par la suite.
- Administrer le traitement dans l'ordre suivant : la perfusion de pemetrexed en premier, la perfusion de carboplatine en deuxième et la perfusion de Rybrevant en dernier, conformément au [Tableau 2](#).

Tableau 7 : Débits de perfusion pour l'administration de Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Poids corporel inférieur à 80 kg			
Semaine	Dose (par sac de 250 mL)	Débit initial de perfusion	Débit subséquent de perfusion[†]
Semaine 1 (Dose fractionnée en deux perfusions)			
Semaine 1 Cycle 1 <i>Jour 1</i>	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 Cycle 1 <i>Jour 2</i>	1 050 mg	33 mL/h	50 mL/h
Semaine 2 Cycle 1 <i>Jour 8</i>	1 400 mg	65 mL/h	
Semaine 3 Cycle 1 <i>Jour 15</i>	1 400 mg	85 mL/h	
Semaine 4 Cycle 2 <i>Jour 1</i>	1 400 mg	125 mL/h	
Semaines 5 et 6	Aucune dose		

Semaine 7 Cycle 3 Jour 1 et semaines subséquentes*	1 750 mg	125 mL/h	
Poids corporel supérieur ou égal à 80 kg			
Semaine	Dose (par sac de 250 mL)	Débit initial de perfusion	Débit subséquent de perfusion
Semaine 1 (Dose fractionnée en deux perfusions)			
Semaine 1 Cycle 1 Jour 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 Cycle 1 Jour 2	1 400 mg	25 mL/h	50 mL/h
Semaine 2 Cycle 1 Jour 8	1 750 mg	65 mL/h	
Semaine 3 Cycle 1 Jour 15	1 750 mg	85 mL/h	
Semaine 4 Cycle 2 Jour 1	1 750 mg	125 mL/h	
Semaines 5 et 6	Aucune dose		
Semaine 7 Cycle 3 Jour 1 et semaines subséquentes*	2 100 mg	125 mL/h	

* À compter de la Semaine 7 (début du Cycle 3), les patients reçoivent une dose toutes les 3 semaines.

† Augmenter le débit initial de perfusion jusqu'au débit de perfusion subséquent après 2 heures en l'absence de réactions liées à la perfusion.

Rybrevent en monothérapie

- Administrer Rybrevent en monothérapie à la dose recommandée au [Tableau 3](#) et selon les débits de perfusion indiqués au [Tableau 8](#).
- En monothérapie, Rybrevent est administré une fois par semaine pendant les 4 premières semaines. Rybrevent est ensuite administré à la Semaine 5, puis toutes les 2 semaines par la suite.

Tableau 8 : Débits de perfusion pour l'administration de Rybrevant en monothérapie

Poids corporel inférieur à 80 kg			
Semaine	Dose (par sac de 250 mL)	Débit initial de perfusion	Débit subséquent de perfusion[†]
Semaine 1 (Dose fractionnée en deux perfusions)			
Semaine 1 Cycle 1 Jour 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 Cycle 1 Jour 2	700 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 2 Cycle 1 Jour 8	1 050 mg	85 mL/h	
Semaine 3 Cycle 1 Jour 15	1 050 mg	125 mL/h	
Semaine 4 Cycle 1 Jour 22	1 050 mg	125 mL/h	
Semaine 5 Cycle 2 Jour 1 et semaines/cycles subséquents*	1 050 mg	125 mL/h	
Poids corporel supérieur ou égal à 80 kg			
Semaine	Dose (par sac de 250 mL)	Débit initial de perfusion	Débit subséquent de perfusion[†]
Semaine 1 (Dose fractionnée en deux perfusions)			
Semaine 1 Jour 1 Cycle 1 Jour 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semaine 1 Jour 2 Cycle 1 Jour 2	1 050 mg	35 mL/h	50 mL/h
Semaine 2 Cycle 1 Jour 8	1 400 mg	65 mL/h	
Semaine 3 Cycle 1 Jour 15	1 400 mg	85 mL/h	
Semaine 4 Cycle 1 Jour 22	1 400 mg	125 mL/h	
Semaine 5 Cycle 2 Jour 1 et semaines/cycles subséquents*	1 400 mg	125 mL/h	

* À compter de la Semaine 5 (début du Cycle 2), les patients reçoivent une dose toutes les 2 semaines.

† Augmenter le débit initial de perfusion jusqu'au débit de perfusion subséquent après 2 heures en l'absence de réactions liées à la perfusion.

4.5 Dose oubliée

Si une dose prévue de Rybrevant n'est pas administrée, il faut l'administrer dès que possible et le schéma posologique doit être ajusté en conséquence, en maintenant l'intervalle de traitement.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'information sur le surdosage avec Rybrevant. Il n'existe aucun antidote spécifique connu à une surdose de Rybrevant. En cas de surdosage, arrêter le traitement par

Rybrevent, surveiller l'apparition de signes ou de symptômes d'effet indésirable et prendre des mesures de soutien générales jusqu'à l'atténuation ou la disparition de la toxicité clinique.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit.

Tableau 9 : Forme pharmaceutique, concentration, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Concentré liquide pour perfusion intraveineuse 350 mg/7 mL	Sel disodique dihydraté d'EDTA, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose, eau pour préparations injectables

Rybrevent est offert sous forme de concentré liquide incolore à jaune pâle, sans agent de conservation, pour perfusion intraveineuse après dilution.

Chaque fiole à usage unique contient 350 mg d'amivantamab dans 7 mL (ou 50 mg d'amivantamab par mL). Chaque fiole est emballée individuellement dans une boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les données d'innocuité de la présente section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** portent sur 151 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique qui ont été exposés à Rybrevent en association avec le carboplatine et le pemetrexed dans le cadre de l'étude PAPILLON. Les patients ont reçu une dose de 1 400 mg (pour les patients dont le poids corporel était < 80 kg) ou de 1 750 mg (pour les patients dont le poids corporel était ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 3 semaines à partir de la semaine 7 jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, en association avec le carboplatine à une aire sous la courbe (ASC) de 5 une fois toutes les 3 semaines, jusqu'à 12 semaines, et avec le pemetrexed à raison de 500 mg/m² une fois toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les données d'innocuité de la présente section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** ont également été recueillies auprès de 302 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique qui ont reçu Rybrevent en monothérapie dans le cadre de l'étude CHRYSALIS. Ces 302 patients comprenaient 129 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients ont reçu une dose de 1 050 mg (pour les

patients dont le poids corporel était < 80 kg) ou de 1 400 mg (pour les patients dont le poids corporel était ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5.

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude chez l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérogène ou mutagène de l'amivantamab (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de Rybrevant sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il faut être prudent lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Si les patients présentent des symptômes liés au traitement affectant leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé qu'ils ne conduisent pas et qu'ils n'utilisent pas de machines tant que ces effets ne se seront pas dissipés.

Systeme immunitaire

Des réactions liées à la perfusion peuvent survenir chez les patients traités par Rybrevant. Les signes et symptômes les plus fréquents comprennent frissons, nausées, dyspnée, bouffées congestives, gêne thoracique, hypotension et vomissements.

Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Des réactions liées à la perfusion (RLP) sont survenues chez 41,7 % des patients traités par Rybrevant. Parmi les patients ayant reçu un traitement le Jour 1 de la Semaine 1, 36,7 % ont présenté une RLP, et l'incidence a diminué à 1,3 % lors de la perfusion du Jour 2 et à 0,8 % lors de la perfusion de la Semaine 2; l'incidence cumulative lors des perfusions subséquentes a été de 8,3 %. De plus, 97 % des RLP signalées étaient de grade 1 ou 2 et 3 % étaient de grade 3. Le délai médian avant l'apparition d'une RLP a été de 1 heure (intervalle : 0,01 à 7 heures) après le début de la perfusion. L'incidence de la modification de la perfusion en raison d'une RLP a été de 39,7 %, et 0,7 % des patients ont définitivement arrêté leur traitement par Rybrevant à cause d'une RLP.

Rybrevant en monothérapie

Des réactions liées à la perfusion (RLP) sont survenues chez 66 % des patients traités par Rybrevant. Parmi les patients ayant reçu un traitement le Jour 1 de la Semaine 1, 65 % ont présenté une RLP; l'incidence des RLP a diminué à 3,4 % lors de la perfusion du Jour 2, à 0,4 % lors de la perfusion de la Semaine 2 et à 1,1 % (incidence cumulative) lors des perfusions subséquentes. De plus, 97 % des RLP signalées étaient de grade 1 ou 2, 2,2 % étaient de grade 3 et 0,4 % étaient de grade 4. Le délai médian avant l'apparition d'une RLP a été de 1 heure (intervalle : 0,1 à 18 heures) après le début de la perfusion. L'incidence des modifications de la perfusion en raison d'une RLP a été de 62,3 %, et 1,3 % des patients ont définitivement arrêté leur traitement par Rybrevant à cause d'une RLP.

Avant la perfusion initiale (Semaine 1) de Rybrevant, administrer des antihistaminiques, des antipyrétiques et des glucocorticoïdes pour réduire le risque de RLP. Pour les doses subséquentes, administrer des antihistaminiques et des antipyrétiques. Administrer la perfusion initiale de Rybrevant en doses fractionnées les Jours 1 et 2 de la Semaine 1. Administrer Rybrevant par un accès veineux périphérique pour toutes les doses du Cycle 1 (de la Semaine 1 à la Semaine 4) (voir [4.0 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Traiter les patients par Rybrevant dans une infrastructure dotée du soutien médical approprié nécessaire au traitement des RLP. Interrompre la perfusion de Rybrevant au premier signe d'une RLP et administrer un médicament post-perfusion comme indiqué cliniquement. Une fois les symptômes résolus, reprendre la perfusion à un débit équivalent à 50 % du débit précédent. Pour les RLP récurrentes de grade 3 ou 4, arrêter définitivement le traitement par Rybrevant (voir [4.0 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonction visuelle

Des troubles oculaires peuvent survenir chez les patients traités par Rybrevant.

Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Des troubles oculaires sont survenus chez 18,5 % des patients traités par Rybrevant. Les effets indésirables signalés comprenaient une blépharite, une sécheresse oculaire, une rougeur conjonctivale, une vision trouble et un prurit de l'œil. Tous les événements étaient de grade 1 ou 2.

Rybrevant en monothérapie

Des troubles oculaires, y compris une kératite (0,7 %), sont survenus chez 13,2 % des patients traités par Rybrevant. D'autres effets indésirables ont été signalés, y compris : sécheresse oculaire, vision trouble, prurit de l'œil, augmentation de la sécrétion lacrymale, altération visuelle, hyperémie oculaire, ptose de la paupière, croissance anormale des cils et uvéite. Tous les événements étaient de grade 1 ou 2.

Adresser rapidement les patients présentant une aggravation des symptômes oculaires à un ophtalmologiste et expliquer aux patients qu'ils doivent arrêter d'utiliser des lentilles de contact jusqu'à ce que les symptômes soient évalués. Interrompre le traitement par Rybrevant, en réduire la dose ou l'arrêter définitivement selon la sévérité de l'effet indésirable (voir [4.0 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes

En raison du risque de lésions fœtales causées par l'administration de Rybrevant à des femmes enceintes, il faut aviser les femmes en mesure de procréer qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'administration de la dernière dose de Rybrevant (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace (p. ex. condom) et ne pas donner ni conserver de sperme pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'administration de la dernière dose de Rybrevant.

- **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée pour déterminer les effets potentiels de Rybrevant sur la fertilité des hommes et des femmes (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- **Risque tératogène**

L'administration d'autres molécules inhibitrices de l'EGFR et du récepteur MET chez des femelles animales gravides a entraîné une incidence accrue d'altération du développement embryofœtal, d'embryolétalité et d'avortement. Par conséquent, d'après son mode d'action et les résultats observés avec des modèles animaux, Rybrevant pourrait causer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Appareil respiratoire

Une pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire peut survenir chez les patients traités par Rybrevant.

Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou des effets indésirables semblables à ceux d'une PID (p. ex. une pneumopathie inflammatoire) sont survenus chez 2,6 % des patients traités par Rybrevant. Tous ces patients ont présenté une PID/pneumopathie inflammatoire de grade 3 et ont abandonné leur traitement par Rybrevant à cause d'une PID/pneumopathie inflammatoire.

Rybrevant en monothérapie

Une PID ou des effets indésirables semblables à ceux d'une PID (p. ex. une pneumopathie inflammatoire) sont survenus chez 3,3 % des patients traités par Rybrevant, 0,7 % des patients présentant une PID de grade 3. De plus, 3 patients (1 %) ont abandonné leur traitement par Rybrevant à cause d'une PID/pneumopathie inflammatoire.

Les patients ayant des antécédents médicaux de PID, de PID induite par un médicament, de pneumopathie radique nécessitant une corticothérapie, ou présentant des signes de PID cliniquement active ont été exclus des études cliniques.

Surveiller l'apparition de symptômes évocateurs de PID/ pneumopathie inflammatoire (p. ex. dyspnée, toux, fièvre). Si des symptômes apparaissent, interrompre le traitement par Rybrevant pendant l'évaluation de ces symptômes. Évaluer les cas soupçonnés de PID et instaurer un traitement approprié, au besoin. Arrêter le traitement par Rybrevant chez les patients atteints d'une PID confirmée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Appareil cutané

Des réactions cutanées et unguéales peuvent survenir lors du traitement par Rybrevant.

Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Des éruptions cutanées (y compris une dermatite acnéiforme) (90,1 %), une sécheresse cutanée (10,6 %) et un prurit (6,6 %) sont survenus chez des patients traités par Rybrevant. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2; des événements de grade 3 sont survenus chez 19,2 % des patients. Une éruption cutanée ayant entraîné une réduction de la dose a été observée chez 18,5 % des patients, et une éruption cutanée ayant entraîné l'arrêt du traitement par Rybrevant a été observée chez 2,0 % des patients. Les éruptions cutanées sont généralement apparues au cours des 3 premières semaines de traitement; le délai médian avant l'apparition de cet effet était de 10 jours (intervalle : 1 à 310 jours). Des patients traités par Rybrevant ont présenté

un périonyxis. La plupart de ces événements étaient de grade 1 ou 2; un périonyxis de grade 3 est survenu chez 6,6 % des patients.

Rybrevant en monothérapie

Des éruptions cutanées (y compris une dermatite acnéiforme) (73,5 %), un prurit (17,9 %) et une sécheresse cutanée (10,9 %) sont survenus chez des patients traités par Rybrevant. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2; les événements de grade 3 survenant chez 3,6 % des patients. Une éruption cutanée ayant entraîné une réduction de la dose a été observée chez 5 % des patients, et une éruption cutanée ayant entraîné l'arrêt du traitement par Rybrevant a été observée chez 0,7 % des patients. Les éruptions cutanées sont généralement apparues au cours des 4 premières semaines de traitement; le délai médian avant l'apparition de cet effet était de 14 jours (intervalle : 1 à 276 jours). Des patients traités par Rybrevant ont présenté un périonyxis. La plupart de ces événements étaient de grade 1 ou 2, un périonyxis de grade 3 survenant chez 1,4 % des patients.

Une nécrolyse épidermique toxique (NET) a été signalée chez un patient (0,2 %) traité par Rybrevant. Arrêter définitivement le traitement par Rybrevant en cas de NET confirmée.

Demander aux patients de limiter leur exposition au soleil pendant le traitement par Rybrevant et pendant les 2 mois qui suivent l'arrêt de Rybrevant. Il faut aviser les patients de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser un écran solaire. Une crème émolliente sans alcool est recommandée pour les zones sèches lors de l'utilisation de Rybrevant. En cas de réactions cutanées ou unguéales, instaurer un traitement par des corticostéroïdes topiques et par des antibiotiques topiques et/ou oraux. Pour les événements de grade 3 ou de grade 2 mal tolérés, ajouter des antibiotiques systémiques et des stéroïdes oraux, et envisager une consultation dermatologique. En cas de réaction cutanée de grade 4, arrêter définitivement le traitement par Rybrevant. Adresser rapidement le patient à un dermatologue s'il présente une éruption cutanée sévère ou bien un tableau ou une distribution atypique, ou encore si son état ne s'est pas amélioré au bout de 2 semaines. Réduire la dose de Rybrevant ou suspendre ou arrêter définitivement le traitement par Rybrevant en fonction de la sévérité de l'événement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée humaine ou animale permettant d'évaluer le risque de Rybrevant pendant la grossesse ou la gestation. L'administration d'autres molécules inhibitrices de l'EGFR et du récepteur MET chez des femelles animales gravides a entraîné une incidence accrue d'altération du développement embryofœtal, d'embryolétalité et d'avortement. Par conséquent, d'après son mode d'action et les résultats observés avec les modèles animaux, Rybrevant pourrait causer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Rybrevant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice thérapeutique pour la femme l'emporte sur les risques pour le fœtus. Si la patiente devient enceinte pendant qu'elle reçoit ce médicament, elle doit être informée du risque pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude n'a été menée afin de déterminer si Rybrevant est excrété dans le lait maternel humain ou animal ou s'il influe sur la production de lait. Rybrevant est un anticorps entièrement humain bispécifique à base d'immunoglobulines G1 (IgG1). Les IgG humaines sont généralement excrétées dans le lait maternel durant les quelques jours suivant la naissance, et leur concentration diminue rapidement par la suite. En raison du risque d'effets indésirables graves causés par Rybrevant chez les nourrissons allaités, il faut aviser les femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par Rybrevant et pendant les 3 mois qui suivent l'administration de la dernière dose de Rybrevant.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'efficacité et l'innocuité de Rybrevant chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 151 patients traités par Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed dans l'étude PAPILLON (NSC3001), 39 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 8 % de 75 ans et plus. Aucune différence cliniquement pertinente quant à l'efficacité en fonction de l'âge n'a été observée. L'incidence des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt d'un traitement a été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (31 %) que chez les patients plus jeunes (20 %); le taux d'abandon du traitement par Rybrevant était de 13 % chez les patients âgés de 65 ans et plus et de 10 % chez les patients plus jeunes.

Parmi les 302 patients traités par Rybrevant dans l'étude CHRYSALIS (EDI1001), 39,4 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 11,3 % de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente quant à l'efficacité en fonction de l'âge n'a été observée. L'incidence des événements indésirables graves a été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (39,5 %) que chez les patients plus jeunes (25,1 %). L'incidence des événements indésirables ayant entraîné une interruption du traitement a également été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (44,5 %) que chez les patients plus jeunes (28,4 %).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants observés chez les patients traités par Rybrevant administré en association avec le carboplatine et le pemetrexed ou administré seul en monothérapie sont traités à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- réactions liées à la perfusion (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#))
- troubles oculaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#))
- pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#))

- réactions cutanées et unguéales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#))

Rybrevent en association avec le carboplatine et le pemetrexed (étude PAPIILLON)

Les données d'innocuité présentées dans la section **EFFETS INDÉSIRABLES** portent sur 151 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique qui ont été exposés à Rybrevent en association avec le carboplatine et le pemetrexed dans le cadre de l'étude PAPIILLON. Les patients ont reçu une dose de 1 400 mg (pour les patients dont le poids corporel était < 80 kg) ou de 1 750 mg (pour les patients dont le poids corporel était ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 3 semaines à partir de la semaine 7 jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, en association avec le carboplatine à une ASC de 5 une fois toutes les 3 semaines, jusqu'à 12 semaines, et avec le pemetrexed à raison de 500 mg/m² une fois toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Chez les 151 patients qui ont reçu Rybrevent en association avec le carboplatine et le pemetrexed, la durée médiane du traitement était de 9,7 mois (intervalle : 0,1 à 26,9 mois); 76 % ont été exposés pendant au moins 6 mois et 38 %, pendant plus d'un an. Dans la population évaluable sur le plan de l'innocuité, les événements indésirables survenus pendant le traitement (EIST) les plus fréquents (≥ 20%) ont été les suivants : éruption cutanée, neutropénie, périonyxis, anémie, stomatite, réaction liée à la perfusion, hypoalbuminémie, œdème, constipation, leucopénie, nausées, thrombopénie, diminution de l'appétit, fatigue, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), COVID-19, hypokaliémie, vomissements et diarrhée. Les résultats anormaux de grade 3 et 4 les plus fréquents (≥ 2 %) aux examens de laboratoire étaient les suivants : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, diminution de l'albumine, diminution du potassium, diminution du sodium, diminution du magnésium, et diminution des globules blancs, de l'hémoglobine, des neutrophiles, des plaquettes et des lymphocytes.

Rybrevent en monothérapie (étude CHRYSALIS)

L'innocuité de Rybrevent décrite dans la présente section EFFETS INDÉSIRABLES a été établie d'après l'exposition des 129 participants de l'étude CHRYSALIS; ces patients étaient atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, et leur maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients recevaient 1 050 mg (pour les patients dont le poids corporel était < 80 kg) ou 1 400 mg (pour les patients dont le poids corporel était ≥ 80 kg) de Rybrevent par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La durée médiane du traitement a été de 5,6 mois (intervalle : 0,03 à 23,9 mois), et d'au moins 6 mois chez 44,2 % des patients.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez au moins 20 % des patients étaient les suivants : dermatite acnéiforme, éruption cutanée, réactions liées à la perfusion, nausées, périonyxis, fatigue, hypoalbuminémie, constipation, stomatite, œdème périphérique et augmentation de l'alanine aminotransférase. Les résultats anormaux de grade 3 et 4 les plus fréquents (≥ 2 %) aux examens de laboratoire étaient les suivants : diminution de l'albumine, diminution des phosphates, diminution du potassium, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation du glucose, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, diminution du sodium, augmentation de l'alanine aminotransférase, et diminution des lymphocytes, des

neutrophiles, de l'hémoglobine et des globules blancs.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent donc ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR

L'innocuité de Rybrevant administré en association avec le carboplatine et le pemetrexed a été évaluée dans le cadre de l'étude PAPILLON, un essai ouvert et à répartition aléatoire mené chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)). Dans l'étude PAPILLON, 151 patients ont été traités par Rybrevant à la dose recommandée et 155 patients ont été traités par le carboplatine et le pemetrexed (chimiothérapie employée seule). Chez les patients qui ont reçu Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed, la durée d'exposition médiane a été de 9,7 mois (intervalle : 0,1 à 26,9 mois). Pour les patients qui ont reçu la chimiothérapie employée seule, la durée d'exposition médiane a été de 6,7 mois (intervalle : 0,0 à 25,3 mois). L'âge médian était de 62 ans (intervalle : 27 à 92 ans); 57,8 % étaient des femmes, 61,4 % étaient asiatiques, 36,0 % étaient blancs et 84,4 % présentaient un poids corporel initial inférieur à 80 kg.

Chez les patients qui ont reçu Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed, les EIST les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les suivants : éruption cutanée, neutropénie, périonyxis, anémie, stomatite, réactions liées à la perfusion, hypoalbuminémie, œdème, constipation, leucopénie, nausées, thrombopénie, diminution de l'appétit, fatigue, augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, COVID-19, hypokaliémie, vomissements et diarrhée. Chez ceux qui ont reçu seulement la chimiothérapie, les EIST les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les suivants : anémie, neutropénie, nausées, fatigue, augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, leucopénie, constipation, thrombopénie et diminution de l'appétit.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 37,1 % des patients qui ont reçu Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed et chez 31,0 % des patients traités par la chimiothérapie seulement. Les effets indésirables graves observés chez au moins 2 % des patients qui ont reçu Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed comprenaient la pneumonie, la COVID-19, l'embolie pulmonaire, la thrombopénie, l'éruption cutanée, la pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, les vomissements et l'hypokaliémie. Les effets indésirables graves observés chez au moins 2 % des patients qui ont reçu seulement la chimiothérapie comprenaient la pneumonie, l'embolie pulmonaire, la dyspnée, l'épanchement pleural, la thrombopénie et l'anémie. Des effets indésirables mortels, sans égard à un quelconque lien de causalité avec le traitement, sont survenus chez 7 patients (4,6 %) qui ont reçu Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed et chez 4 patients (2,6 %) traités par la chimiothérapie seulement. Les effets indésirables mortels survenus chez les patients qui ont reçu Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed comprenaient la pneumonie, l'accident cardiovasculaire, l'arrêt cardiorespiratoire, la COVID-19, le sepsis et la mort. Les effets indésirables mortels survenus chez les patients traités par la chimiothérapie seulement comprenaient le sepsis, l'infarctus aigu du myocarde, la dyspnée et la mort.

Le traitement par Rybrevant a été définitivement arrêté en raison d'un effet indésirable chez 11,3 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par Rybrevant chez au moins 1 % des patients étaient l'éruption cutanée et la PID/pneumopathie inflammatoire.

Le traitement par Rybrevant a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 64,2 % des patients. Des réactions liées à la perfusion (RLP) nécessitant l'interruption de la perfusion sont survenues chez 37,7 % des patients. Les effets indésirables nécessitant l'interruption du traitement chez au moins 5 % des patients comprenaient l'éruption cutanée, la neutropénie, le périonyxis, la COVID-19, la thrombopénie et l'hypokaliémie.

Des réductions de la dose de Rybrevant en raison d'un effet indésirable ont eu lieu chez 35,8 % des patients. Les effets indésirables nécessitant des réductions de dose chez 5 % des patients ou plus comprenaient l'éruption cutanée et le périonyxis.

Chez les patients qui ont reçu Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed, les résultats anormaux de grade 3 et 4 les plus fréquents (≥ 2 %) aux examens de laboratoire étaient les suivants : diminution de l'albumine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, diminution du sodium, diminution du potassium, diminution du magnésium, et diminution des globules blancs, de l'hémoglobine, des neutrophiles, des plaquettes et des lymphocytes. Pour les patients qui ont reçu la chimiothérapie employée seule, les résultats anormaux de grade 3 et 4 les plus fréquents (≥ 2 %) aux examens de laboratoire étaient les suivants : diminution du sodium, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, et diminution des globules blancs, de l'hémoglobine, des neutrophiles, des plaquettes et des lymphocytes.

Le [Tableau 10](#) résume les EIST signalés chez au moins 5 % des patients dans le cadre de l'étude PAPHILLON.

Tableau 10 : Événements indésirables survenus pendant le traitement (≥ 5 %) chez des patients atteints d'un CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 et traités par Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed dans l'étude PAPHILLON

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	Rybrevant + carboplatine + pemetrexed (n = 151)		Carboplatine + pemetrexed (n = 155)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	58,9	33,1	45,2	22,6
Anémie	50,3	10,6	54,8	12,3
Leucopénie	37,7	11,3	32,3	3,2
Thrombopénie	36,4	9,9	29,7	10,3
Affections oculaires				
Affections oculaires ^a	8,6	0	8,4	0
Affections gastro-intestinales				
Stomatite ^b	43,0	4,0	11,0	0
Constipation	39,7	0	30,3	0,6
Nausées	36,4	0,7	41,9	0
Vomissements	21,2	3,3	18,7	0,6
Diarrhée	20,5	3,3	12,9	1,3
Hémorroïdes	11,9	1,3	1,3	0

Douleur abdominale ^c	10,6	0,7	8,4	0
Saignement gingival	5,3	0	1,3	0
Distension abdominale	4,6	0	6,5	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème ^d	40,4	1,3	18,7	0
Fatigue ^e	33,8	6,0	37,4	3,9
Pyrexie	15,9	0	5,8	0
Malaise	10,6	0	7,7	0
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	9,9	0,7	3,9	0
Infections et infestations				
Périonyxis	56,3	6,6	0	0
COVID-19	23,8	1,3	13,5	0,6
Pneumonie	11,3	4,0	6,5	1,9
Conjonctivite	6,0	0	4,5	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Réaction liée à la perfusion	41,7	1,3	1,3	0
Investigations				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	33,1	4,0	36,1	1,3
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	31,1	0,7	32,9	0,6
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	13,9	2,6	16,8	3,9
Perte pondérale	13,9	0,7	8,4	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	12,6	0,7	7,7	0
Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase	8,6	0	5,2	0
Augmentation de la créatininémie	7,3	1,3	9,7	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypoalbuminémie	41,1	4,0	9,7	0
Diminution de l'appétit	35,8	2,6	27,7	1,3
Hypokaliémie	21,2	8,6	8,4	1,3
Hypomagnésémie	14,6	2,0	9,7	0,6
Hypocalcémie	12,6	1,3	1,9	0
Hyponatrémie	12,6	2,0	7,7	0,6
Hypophosphatémie	6,6	0	1,3	0
Hypoprotéinémie	6,6	0	1,9	0
Hyperglycémie	5,3	0	7,1	0,6
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	5,3	1,3	3,2	0,6
Affections du système nerveux				
Étourdissements ^f	9,9	0	11,6	0
Dysgueusie	6,0	0	6,5	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	13,9	0	15,5	0
Dyspnée	10,6	1,3	14,8	2,6
Embolie pulmonaire	7,9	3,3	4,5	3,9
Toux productive	6,0	0	1,9	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	10,6	0	12,9	0

Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^g	90,1	19,2	18,7	0
Sécheresse cutanée ^h	16,6	0	5,8	0
Alopécie	8,6	0	5,2	0
Toxicité pour les ongles ⁱ	7,9	0	3,2	0
Ulcère cutané	6,6	1,3	0,6	0
Prurit	6,6	0	7,7	0
Affections vasculaires				
Thrombose veineuse profonde	6,6	0	1,9	0

Les effets indésirables sont codés selon la version 25.0 de MedDRA.

^a Incluant blépharite, hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire, prurit de l'œil, kératite, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, altération visuelle

^b Incluant chéilite angulaire, ulcère aphteux, chéilite, ulcération labiale, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, stomatite

^c Incluant gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, douleur gastro-intestinale

^d Incluant œdème de l'œil, œdème palpébral, œdème du visage, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périphérique, gonflement du visage

^e Incluant asthénie, fatigue

^f Incluant étourdissements, vertige

^g Incluant acné, dermatite, dermatite acnéiforme, érythème, folliculite, érythrodysesthésie palmoplantaire, pustule, éruption cutanée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, lésion de la peau

^h Incluant sécheresse cutanée, eczéma, fissures cutanées, xérodermie, xérose

ⁱ Incluant ongle incarné, inflammation du lit unguéal, trouble unguéal, dystrophie unguéale, infection unguéale, onychoclasie, onycholyse

CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR ayant déjà été traité

L'innocuité de Rybrevant administré en monothérapie à des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique qui étaient porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR et dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine a été évaluée chez 129 participants de l'étude CHRYSALIS. Les patients recevaient 1 050 mg (pour les patients dont le poids corporel était < 80 kg) ou 1 400 mg (pour les patients dont le poids corporel était ≥ 80 kg) de Rybrevant par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La durée médiane du traitement a été de 5,6 mois (intervalle : 0,03 à 23,9 mois), et d'au moins 6 mois chez 44,2 % des patients. L'âge médian était de 62 ans (intervalle : 36 à 84 ans); 41,1 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 8,5 % des patients, de 75 ans et plus; 61,2 % étaient des femmes, 55 % étaient asiatiques, 2,3 % étaient noirs et 34,9 % étaient blancs. De plus, 82 % des patients (n = 106) présentaient un poids corporel initial inférieur à 80 kg et 18 % (n = 23), un poids corporel initial supérieur ou égal à 80 kg.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus chez au moins 20 % des patients étaient les suivants : dermatite acnéiforme, éruption cutanée, RLP, nausées, périonyxis, fatigue, hypoalbuminémie, constipation, stomatite, œdème périphérique et augmentation de l'alanine aminotransférase. Les effets indésirables graves sont survenus chez 30 % des patients qui recevaient Rybrevant. Les effets indésirables graves observés chez au moins 2 % des patients comprenaient l'embolie pulmonaire, la pneumopathie inflammatoire, la dyspnée, la dorsalgie et la faiblesse musculaire. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par Rybrevant chez au moins 1 % des patients étaient la pneumonie, les RLP, la pneumopathie inflammatoire et l'épanchement pleural.

Des réductions de la dose en raison d'un effet indésirable ont eu lieu chez 15 % des patients qui recevaient Rybrevant. Les effets indésirables nécessitant des réductions de dose chez 2 % des patients ou plus comprenaient la dermatite acnéiforme et le périonyxis.

Des événements indésirables de grade 5 survenus pendant le traitement, quel que soit leur lien de causalité avec Rybrevant, ont été signalés chez 7,0 % des patients. Les événements les plus fréquents étaient la pneumonie et la dyspnée.

Le [Tableau 11](#) présente les effets indésirables signalés chez au moins 5 % des patients traités par Rybrevant dans le cadre de l'étude CHRYSALIS. Aucun nouveau signe d'alerte quant à l'innocuité n'a été observé au cours du suivi à long terme et avec l'ajout de patients; par conséquent il n'y a pas eu de modifications significatives du profil d'innocuité de Rybrevant.

Tableau 11 : Effets indésirables au cours de l'étude CHRYSALIS signalés chez au moins 5 % des patients

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	Rybrevant Mutation d'insertion de l'exon 20 avant la chimiothérapie (DRP2) (n = 129)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4* (%)
Affections oculaires		
Affections oculaires ^a	9,3	0
Affections gastro-intestinales		
Stomatite ^b	26,4	0,8
Nausées	24,0	0
Constipation	23,3	0
Diarrhée	14,7	3,1
Vomissements	13,2	0
Douleur abdominale ^c	9,3	0,8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^d	32,6	2,3
Œdème ^e	26,4	0,8
Pyrexie	13,2	0
Infections et infestations		
Périonyxis	49,6	3,1
Pneumonie	7,8	0,8
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Réaction liée à la perfusion	64,3	3,1
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	17,1	0,8

Augmentation de l'aspartate aminotransférase	13,2	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	9,3	0,8
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase (GGT)	6,2	0,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoalbuminémie ^f	32,6	3,1
Diminution de l'appétit	14,7	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ^g	45,0	0
Affections du système nerveux		
Étourdissements ^h	10,1	0,8
Paresthésie	8,5	0
Céphalées	6,2	0,8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	19,4	0,8
Toux	13,2	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ⁱ	82,2	3,9
Prurit	16,3	0
Sécheresse cutanée ^j	15,5	0
Fissures cutanées	8,5	0
<p>* Aucun événement de grade 4 n'a été observé. DRP2 (dose recommandée pour la phase 2) : 1 050 mg si le poids initial était < 80 kg et 1 400 mg si le poids corporel initial était ≥ 80 kg. Les codes des effets indésirables ont été déterminés d'après la version 23.0 de MedDRA. Remarque : Chaque patient a été compté une seule fois pour un événement donné, quel que soit le nombre de fois où il a présenté cet événement.</p> <p>^a Incluant blépharite, hyperémie conjonctivale, irritation cornéenne, sécheresse oculaire, prurit de l'œil, croissance des cils, kératite, hyperémie oculaire, uvéite, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, altération visuelle</p> <p>^b Incluant ulcère aphteux, chéilite, glossite, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, stomatite</p> <p>^c Incluant douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, gêne épigastrique</p> <p>^d Incluant asthénie, fatigue</p> <p>^e Incluant œdème des paupières, œdème du visage, œdème généralisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périphérique</p> <p>^f Incluant diminution de l'albumine sanguine, hypoalbuminémie</p> <p>^g Incluant arthralgie, arthrite, dorsalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique du thorax, gêne musculosquelettique, douleur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, douleur thoracique non cardiaque, extrémités douloureuses, douleur rachidienne</p>		

^h Incluant étourdissements

ⁱ Incluant acné, dermatite, dermatite acnéiforme, érythrodysesthésie palmoplantaire, éruption périnéale, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption vésiculaire, exfoliation cutanée

^j Incluant sécheresse cutanée, eczéma, eczéma craquelé

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Traitement de première intention du CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR

Voici les EIST cliniquement significatifs signalés chez moins de 5 % des patients recevant Rybrevant dans l'étude PAPILLON :

Infections et infestations : infection cutanée

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#)); épistaxis

CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR ayant déjà été traité

Voici les effets indésirables cliniquement significatifs signalés chez moins de 5 % des patients recevant Rybrevant dans l'étude CHRYSALIS :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumopathie interstitielle diffuse (PID) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#)).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : nécrolyse épidermique toxique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané](#)).

Une PID ou des effets indésirables semblables à ceux d'une PID ont été signalés avec l'utilisation de Rybrevant ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs de l'EGFR.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Traitement de première intention du CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR

Une sélection de résultats anormaux aux examens de laboratoire dans l'étude PAPILLON est présentée au [Tableau 12](#).

Tableau 12 : Sélection de résultats anormaux aux examens de laboratoire (≥ 20 %) qui se sont aggravés par rapport aux valeurs initiales chez des patients atteints d'un CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR et traités par Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed dans l'étude PAPILLON

Résultats anormaux aux examens de laboratoire	Rybrevant + carboplatine + pemetrexed ⁺		Carboplatine + pemetrexed	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Chimie				
Diminution de l'albumine	87	7	34	1
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	60	1	61	1
Augmentation de l'alanine aminotransférase	57	4	54	1
Diminution du sodium	55	7	39	4
Augmentation de la phosphatase alcaline	51	1	28	0
Diminution du potassium	44	11	17	1
Diminution du magnésium	39	2	30	1
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	38	4	43	4
Diminution du taux de calcium (corrigé)	27	1	18	1
Hématologie				
Diminution des globules blancs	89	17	76	10
Diminution de l'hémoglobine	79	11	85	13
Diminution des neutrophiles	76	36	61	23
Diminution des plaquettes	70	10	54	12
Diminution des lymphocytes	61	11	49	13

CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR ayant déjà été traité

Une sélection de résultats anormaux aux examens de laboratoire dans l'étude CHRYSALIS est présentée au [Tableau 13](#).

Tableau 13 : Sélection de résultats anormaux aux examens de laboratoire (≥ 10 %) s'aggravant par rapport aux valeurs initiales chez des patients qui recevaient Rybrevant dans l'étude CHRYSALIS

Résultats anormaux aux examens de laboratoire	Rybrevant (n = 129)	
	Variation par rapport aux valeurs initiales Tous les grades (%)	Variation par rapport aux valeurs initiales Grade 3 ou 4 (%)
Chimie		
Diminution de l'albumine	79	8
Augmentation du glucose	56	4
Augmentation de la phosphatase alcaline	53	5
Augmentation de la créatinine	46	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	38	2
Diminution des phosphates	33	8
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	33	0

Résultats anormaux aux examens de laboratoire	Rybrevant (n = 129)	
	Variation par rapport aux valeurs initiales Tous les grades (%)	Variation par rapport aux valeurs initiales Grade 3 ou 4 (%)
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	27	4
Diminution du magnésium	27	0
Diminution du sodium	27	4
Diminution du potassium	26	6
Augmentation du potassium	14	1
Diminution du glucose	12	0
Hématologie		
Diminution du nombre de lymphocytes	36	8
Diminution de l'hémoglobine	18	2
Diminution du nombre de neutrophiles	18	3
Diminution du nombre de plaquettes	17	1
Diminution des globules blancs	17	2
Remarque : Le dénominateur utilisé pour calculer le taux est basé sur le nombre de patients pour lesquels on avait une valeur initiale et au moins une valeur obtenue après le traitement pour le test en question.		

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec des comportements n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'amivantamab est un anticorps bispécifique qui se lie aux domaines extracellulaires des récepteurs de l'EGFR et du MET, ce qui perturbe les fonctions de signalisation de l'EGFR et du MET en bloquant la liaison des ligands et en augmentant la dégradation de ces récepteurs. La présence de l'EGFR et du MET à la surface des cellules tumorales permet également de cibler ces cellules afin qu'elles soient détruites par les cellules effectrices immunitaires telles que les cellules tueuses naturelles et les macrophages, par le biais d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC pour *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) et les mécanismes de la trogocytose, respectivement.

10.2 Pharmacodynamie

Les réponses pharmacodynamiques à l'amivantamab n'ont pas été entièrement caractérisées chez les patients atteints de CPNPC porteurs d'une mutation d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'amivantamab administré en monothérapie ou en association avec le carboplatine et le pemetrexed a été évaluée en utilisant une analyse non compartimentale (ANC) et les paramètres pharmacocinétiques de population. Les paramètres pharmacocinétiques de l'ANC correspondant à 1 050 mg (< 80 kg) et 1 400 mg (≥ 80 kg) sont résumés au [Tableau 14](#). D'après les données sur l'amivantamab administré en monothérapie et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ($ASC_{1\text{ semaine}}$), l'exposition à l'amivantamab augmente proportionnellement dans un intervalle posologique allant de 350 à 1 750 mg.

D'après les paramètres pharmacocinétiques de population de Rybrevant, les concentrations à l'état d'équilibre de Rybrevant ont été atteintes à la semaine 13 avec les schémas posologiques toutes les 2 semaines et toutes les 3 semaines, et l'accumulation systémique a été multipliée par 1,9.

Tableau 14 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'amivantamab après l'administration par voie intraveineuse en monothérapie (1 050 mg pour un poids corporel < 80 kg ou 1 400 mg pour un poids corporel ≥ 80 kg)

Paramètre	C _{max} (mcg/mL) Moyenne (É.-T.)	t _{max} (h) Médiane (min. – max.)	ASC _{0-168 h} (mcg.h/mL) Moyenne (É.-T.)
Cycle 1 Jour 1^{a,b}			
1 050 mg (< 80 kg)	385 (89,2)	-	33 663 (9 424)
1 400 mg (≥ 80 kg)	337 (74,8)	-	28 062 (5 612)
Cycle 2 Jour 1^c			
1 050 mg (< 80 kg)	836 (264)	4,08 (2,03-8,33)	94 946 (35 440)
1 400 mg (≥ 80 kg)	655 (109)	5,72 (2,28-25,47)	76 946 (14 557)

^a Pour la dose de 1 050 mg (< 80 kg), n = 24 pour l'ASC_{0-168 h} et n = 23 pour la C_{max}. Pour la dose de 1 400 mg (≥ 80 kg), n = 8 pour l'ASC_{0-168 h} et la C_{max}.

^b En raison de l'administration de la dose fractionnée en deux perfusions entre le Jour 1 et le Jour 2, le t_{max} n'a pas été indiqué au C1J1.

^c Pour la dose de 1 050 mg (< 80 kg), n = 26 pour la C_{max} et le t_{max} et n = 25 pour l'ASC_{0-168 h}. Pour la dose de 1 400 mg (≥ 80 kg), n = 13 pour la C_{max} et le t_{max} et n = 12 pour l'ASC_{0-168 h}.

Distribution

Le volume de distribution moyen ± É-T de l'amivantamab estimé à partir des paramètres pharmacocinétiques de population était de 5,34 ± 1,81 L.

Élimination

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

Populations particulières et états pathologiques

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée en fonction de l'âge (de 27 à 87 ans). La clairance de l'amivantamab était 24 % plus élevée chez les hommes que chez les femmes. L'analyse de la pharmacocinétique de population a permis d'estimer qu'à l'état d'équilibre, l'exposition à l'amivantamab a été 35 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes; toutefois, aucune différence cliniquement significative n'a été observée en fonction du sexe.

- **Enfants et adolescents (< 18 ans)** : la pharmacocinétique de l'amivantamab chez les patients pédiatriques n'a pas été étudiée.
- **Insuffisance hépatique** : aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ([bilirubine totale ≤ limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) > LSN] ou [LSN

< bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN]). La pharmacocinétique de l'amivantamab n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale de 1,5 à 3 x LSN) ou sévère (bilirubine totale $> 3 \times$ LSN).

- **Insuffisance rénale** : aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \leq$ clairance de la créatinine [ClCr] < 90 mL/min) ou modérée ($29 \leq$ ClCr < 60 mL/min). La pharmacocinétique de l'amivantamab n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($15 \leq$ ClCr < 29 mL/min).
- **Poids corporel** : le volume de distribution et la clairance de l'amivantamab ont augmenté avec l'augmentation du poids corporel. À la même dose, l'exposition à l'amivantamab était inférieure de 30 à 40 % chez les patients dont le poids corporel était supérieur ou égal à 80 kg, par comparaison aux patients dont le poids corporel était inférieur à 80 kg. Aux doses d'amivantamab recommandées, c'est-à-dire 1 050 mg pour les patients dont le poids corporel était inférieur à 80 kg et 1 400 mg pour les patients dont le poids corporel était supérieur ou égal à 80 kg, l'exposition à l'amivantamab était comparable.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Fiole non ouverte :

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Conserver dans la boîte d'origine afin de protéger la fiole de la lumière.

Après dilution :

Étant donné que les solutions d'amivantamab ne contiennent pas d'agent de conservation, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins que la méthode d'ouverture et de dilution empêche le risque de contamination microbienne. Administrer les solutions diluées dans les 10 heures (incluant le temps de perfusion) à température ambiante (entre 15 et 25 °C) et à lumière ambiante.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Ce produit ne contient aucun agent de conservation. Tout médicament inutilisé doit être jeté conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : amivantamab

Masse moléculaire : environ 148 kDa

Structure : l'amivantamab est un anticorps bispécifique, entièrement humain, à base d'immunoglobulines G1, à faible teneur en fucose, dirigé contre les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR, pour *epidermal growth factor receptor*) et de la transition mésoenchymo-épithéliale (MET, pour *mesenchymal-epithelial transition*).

Propriétés physicochimiques : RYBREVANT (amivantamab pour injection) est offert sous forme de concentré liquide incolore à jaune pâle, sans agent de conservation, pour perfusion intraveineuse après dilution.

Caractéristiques du produit : l'amivantamab est produit à partir d'une lignée cellulaire provenant de mammifères (cellules ovariennes de hamsters chinois [*Chinese Hamster Ovary* CHO]) au moyen de la technologie de l'ADN recombinant (voir [10.1 Mode d'action](#)).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR

CPNPC jamais traité auparavant

Tableau 15 : Résumé des données démographiques des patients atteints d'un CPNPC jamais traité, porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20, dans l'étude clinique PAPILLON (NSC3001)

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PAPILLON: NSC3001	Étude de phase III, ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire	<p>Rybrevant: 1 400 mg, poids corporel < 80 kg ou 1 750 mg, poids corporel > 80 kg i.v., une fois par semaine pendant 4 semaines. <u>À partir de la semaine 7</u> 1 750 mg, poids corporel < 80 kg, ou 2 100 mg, poids corporel ≥ 80 kg i.v., une fois toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Carboplatine : ASC de 5*, i.v., une fois toutes les 3 semaines pendant un maximum de 12 semaines.</p> <p>Pemetrexed : 500 mg/m², i.v., une fois toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p>	<p>N = 308 Rybrevant + carboplatine + pemetrexed n = 153 carboplatine + pemetrexed n = 155</p>	62 ans (27 à 92 ans)	<p>Femmes : 58 % Hommes : 42 %</p>

* ASC de 5 = aire sous la courbe de la courbe concentration-temps de 5 mg/mL par minute

L'étude PAPILLON (NSC3001) est une étude de phase III ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire visant à comparer le traitement par Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed à une chimiothérapie employée seule (carboplatine et pemetrexed) chez des sujets atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique jamais

traité, qui sont porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR et dont le statut mutationnel a été déterminé de manière prospective localement.

Les patients atteints d'un CPNPC squameux chez qui les métastases cérébrales n'ont pas été traitées et qui avaient des antécédents de PID ou présentaient des signes de PID cliniquement active ont été exclus de l'étude clinique.

Rybrevant a été administré par voie intraveineuse à la dose de 1 400 mg (chez les sujets dont le poids corporel était < 80 kg) ou à la dose de 1 750 mg (chez les sujets dont le poids corporel était ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 3 semaines à une dose de 1 750 mg (chez les sujets dont le poids corporel était < 80 kg) ou à une dose de 2 100 mg (chez les sujets dont le poids corporel était ≥ 80 kg) à compter de la Semaine 7 jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le carboplatine a été administré par voie intraveineuse à une aire sous la courbe de la courbe concentration-temps de 5 mg/mL par minute (ASC de 5) une fois toutes les 3 semaines, pendant un maximum de 12 semaines. Le pemetrexed a été administré par voie intraveineuse à une dose de 500 mg/m² une fois toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'indice fonctionnel ECOG et les antécédents de métastases cérébrales.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) d'après une revue centralisée indépendante en insu utilisant la version 1.1 des critères RECIST. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient le taux de réponse objective (TRO) et la survie globale (SG). Les sujets répartis de façon aléatoire dans le groupe carboplatine et pemetrexed dont la progression de la maladie avait été confirmée étaient autorisés à changer de groupe pour recevoir Rybrevant en monothérapie.

En tout, 308 sujets ont été répartis de façon aléatoire (1:1) pour recevoir Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed (n = 153) ou le carboplatine et le pemetrexed (n = 155). L'âge médian était de 62 ans (intervalle : 27 à 92 ans) et 39 % des sujets étaient âgés de 65 ans et plus; 58 % étaient des femmes, 61 % étaient asiatiques, et 36 % étaient blancs. L'indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) était de 0 (35 %) ou de 1 (65 %); 58 % n'avaient jamais fumé; 23 % avaient déjà présenté des métastases cérébrales et 84 % présentaient un cancer de stade IV au moment du diagnostic initial (99 % présentaient un cancer de stade IV lors de la sélection).

Résultats de l'étude

La durée médiane du suivi au moment de l'analyse de la SSP était de 14,9 mois (intervalle : 0,3 à 27,0 mois).

Les résultats de l'étude PAPHILLON sur le plan de l'efficacité sont résumés au [Tableau 16](#) et à la [Figure 1](#).

Tableau 16 : Résultats de l'étude PAPHILLON sur le plan de l'efficacité

	Rybrevant + carboplatine + pemetrexed (n = 153)	Carboplatine + pemetrexed (n = 155)
Survie sans progression (SSP)^a		
Nombre d'événements (%)	84 (55 %)	132 (85 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	11,4 (9,8 à 13,7)	6,7 (5,6 à 7,3)
HR (IC à 95 %); valeur de p ^b	0,40 (0,30 à 0,53); p < 0,0001	
Taux de réponse objective (TRO)^{a,c}		

TRO, % (IC à 95 %)	73 % (65 % à 80 %)	47 % (39 % à 56 %)
Valeur de p^d	$p < 0,0001$	
Réponse complète	3,9 %	0,7 %
Réponse partielle	69 %	47 %

IC : intervalle de confiance; HR = *hazard ratio*

- a Revue centralisée indépendante en insu selon les critères RECIST (version 1.1).
- b La valeur de p est calculée à l'aide d'un test logarithmique par rangs avec stratification en fonction de l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1) et des antécédents de métastases cérébrales (oui ou non).
- c Y compris les réponses non confirmées
- d La valeur de p est calculée à l'aide d'un modèle de régression logistique avec stratification en fonction de l'indice fonctionnel ECOG (0 ou 1) et des antécédents de métastases cérébrales (oui ou non).

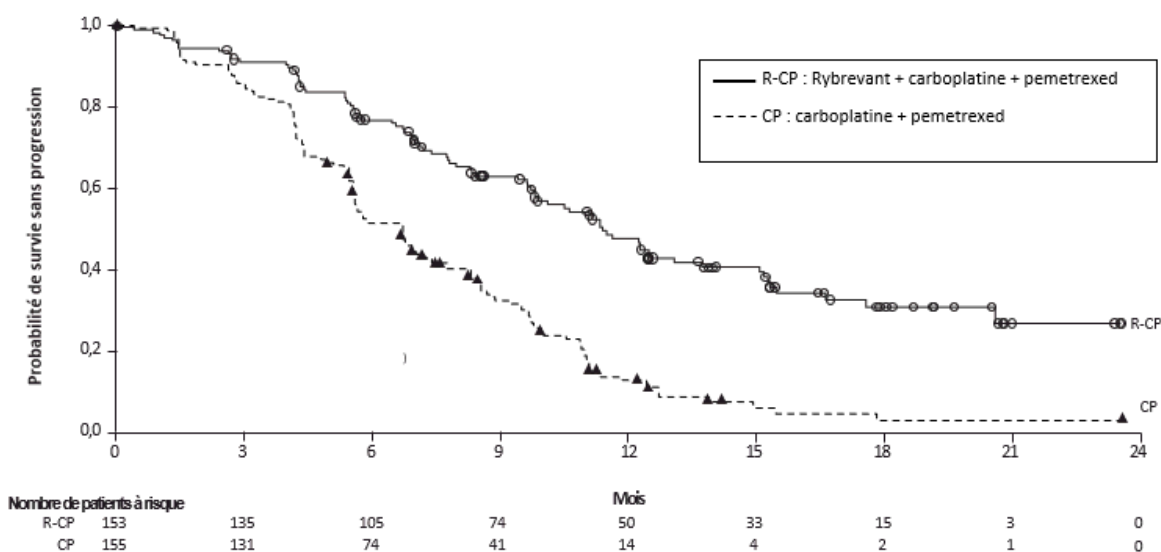


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patients atteints d'un CPNPC jamais traité auparavant, selon la revue centralisée indépendante en insu

Le taux de réponse objective (TRO) chez les patients qui avaient obtenu une réponse confirmée était de 67,1 % pour les patients qui recevaient Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed et de 36,2 % pour les patients traités par le carboplatine et le pemetrexed employés seuls. Chez les patients qui ont obtenu une réponse objective confirmée, la durée médiane de la réponse était de 10,1 mois (intervalle : 1,4 à 22,3 mois) pour les patients qui recevaient Rybrevant en association avec le carboplatine et le pemetrexed et de 5,6 mois (intervalle : 1,3 à 22,4 mois) pour les patients traités par le carboplatine et le pemetrexed employés seuls.

Au moment de cette analyse de la SSP, 65 (42 %) patients qui avaient été répartis de façon aléatoire dans le groupe carboplatine et pemetrexed avaient changé de groupe pour recevoir une monothérapie subséquente par Rybrevant. Au moment de la première analyse intermédiaire prévue pour la survie globale (SG), réalisée au moment de l'analyse primaire de la SSP, le seuil de signification statistique n'avait pas été atteint (HR = 0,72 [IC à 95 % : 0,44 à 1,17]).

CPNPC ayant déjà été traité

Tableau 17 : Résumé des données démographiques des patients atteints d'un CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 ayant déjà été traités dans l'étude clinique CHRYSALIS (EDI1001)

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CHRYSALIS : EDI1001	Étude de phase I, ouverte, à un seul groupe, à cohortes multiples	1 050 mg, poids corporel < 80 kg 1 400 mg, poids corporel > 80 kg i.v., une fois par semaine au Cycle 1; toutes les 2 semaines par la suite	N = 81 (population évaluée pour l'efficacité)	62 ans (42 à 84 ans)	Femmes : 48 Hommes : 33

L'étude CHRYSALIS (EDI1001) était une étude ouverte, multicentrique et à cohortes multiples menée pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de Rybrevant chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. L'efficacité a été évaluée chez 81 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, dont la maladie pouvait être mesurée et avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Avant l'admission à l'étude, le statut mutationnel d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR était déterminé de manière prospective localement sur des échantillons de tissu et/ou de plasma. Les patients dont les métastases cérébrales n'avaient pas été traitées et les patients qui avaient des antécédents de PID ayant nécessité un traitement prolongé par des corticoïdes ou par d'autres immunosuppresseurs au cours des 2 dernières années n'étaient pas autorisés à participer à l'étude. La durée médiane du suivi a été de 9,7 mois chez la population retenue pour l'analyse de l'efficacité.

Rybrevant a été administré par voie intraveineuse à la dose de 1 050 mg chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 80 kg ou à la dose de 1 400 mg chez les patients dont le poids corporel était égal ou supérieur à 80 kg, une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5 et jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse globale selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), d'après la revue centralisée indépendante en insu. La durée de réponse, selon la revue centralisée indépendante en insu, était évaluée comme une mesure supplémentaire de l'efficacité.

L'âge médian était de 62 ans (tranche : 42 à 84 ans); parmi les patients, 9 % étaient âgés de 75 ans ou plus, 59 % étaient des femmes, 49 % étaient asiatiques et 37 % étaient blancs; 74 % des patients avaient un poids corporel initial inférieur à 80 kg; 95 % des patients étaient atteints d'un adénocarcinome; et 46 % des patients avaient précédemment reçu une immunothérapie. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle : 1 à 7 traitements). Au départ, 99 % des patients présentaient un indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1; 53 % n'avaient jamais fumé; 75 % étaient atteints d'un cancer de stade IV; et 22 % avaient déjà reçu un traitement contre les métastases

cérébrales. Des insertions de l'exon 20 ont été observées sur 8 résidus différents; les résidus les plus fréquents étaient A767 (24 %), S768 (16 %), D770 (11 %) et N771 (11 %).

Résultats de l'étude

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au [Tableau 18](#).

Tableau 18 : Résultats de l'étude CHRYSALIS menée chez des patients porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine

	Traités antérieurement par une chimiothérapie à base de platine (n = 81)
Taux de réponse globale^{a,b} (IC à 95 %)	40 % (29 % à 51 %)
Réponse complète (%)	3,7 %
Réponse partielle (%)	35,8 %
Durée de réponse^a	
Médiane (IC à 95 %), mois ^c	11,1 (6,9 à NÉ)
Patients ayant une durée de réponse ≥ 6 mois	63 %

^a Revue centralisée indépendante en insu selon les critères RECIST (version 1.1).

^b Réponse confirmée.

^c D'après l'estimation de Kaplan-Meier.

IC : intervalle de confiance

NÉ : non évaluable

14.3 Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection d'une formation d'anticorps est fortement dépendante de la sensibilité et de la spécificité du test. De plus, l'incidence de la positivité du titre d'anticorps (y compris d'anticorps neutralisants) observée dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie du test, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, il peut être trompeur de comparer l'incidence des anticorps dans les études susmentionnées avec l'incidence des anticorps observée dans d'autres études ou avec d'autres produits à base d'amivantamab.

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique et traités par Rybrevant en monothérapie ou comme élément d'un traitement d'association, le titre d'anticorps anti-amivantamab (1:40 ou moins) apparus durant le traitement s'est révélé positif pour 3 (0,5 %) des 663 participants qui ont été traités par Rybrevant et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament avait pu être évaluée (1 patient 27 jours après l'administration de la première dose, un autre patient 59 jours après

l'administration de la première dose et un dernier patient 168 jours après l'administration de la première dose). Étant donné la faible immunogénicité observée chez les patients traités par Rybrevant, il est impossible de tirer des conclusions significatives concernant l'effet des anticorps anti-médicament sur la pharmacocinétique, l'innocuité (y compris les RLP) et l'efficacité du traitement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : dans les études de toxicité à doses répétées chez des macaques de Buffon, l'amivantamab a été bien toléré à des doses hebdomadaires allant jusqu'à 120 mg/kg par voie intraveineuse pendant 3 mois et jusqu'à 125 mg/kg par voie sous-cutanée pendant 2 semaines. Aucun effet n'a été observé sur les fonctions cardiovasculaire, respiratoire et du système nerveux. La pathologie clinique a montré des élévations non défavorables de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et des globulines sériques, ainsi que des diminutions non défavorables de l'albumine comparativement au groupe témoin. Toutes ces valeurs sont revenues aux valeurs normales dans les groupes de rétablissement.

Cancérogénicité : aucune étude chez l'animal n'a été réalisée pour établir le potentiel cancérogène de l'amivantamab. Les études de cancérogénicité de routine ne s'appliquent généralement pas aux médicaments biologiques, car les grosses protéines ne peuvent pas diffuser dans les cellules et ne peuvent pas interagir avec l'ADN ou le matériel chromosomique.

Génotoxicité : les études de génotoxicité de routine ne s'appliquent généralement pas aux médicaments biologiques, car les grosses protéines ne peuvent pas diffuser dans les cellules et ne peuvent pas interagir avec l'ADN ou le matériel chromosomique.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : aucune étude à long terme sur les animaux n'a été réalisée pour évaluer si l'amivantamab affecte la fertilité chez les mâles ou les femelles, ou la reproduction.

D'après son mode d'action, l'amivantamab pourrait causer des lésions fœtales ou des anomalies du développement lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les données publiées dans la littérature indiquent que l'inhibition de la voie de signalisation de l'EGFR et/ou du MET durant la grossesse peut causer une altération du développement embryofœtal, une embryolétalité ou un avortement chez la souris, la rate et le primate non humain. Par conséquent, il est raisonnable de supposer que l'amivantamab peut causer des effets indésirables sur le développement embryofœtal et postnatal chez l'humain.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**RYBREVANT**[®]

amivantamab pour injection

concentré à 50 mg/mL pour solution pour perfusion

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Rybrevant**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Rybrevant** sont disponibles.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Santé Canada délivre un AC-C uniquement à un produit qui permet de traiter, de prévenir ou d'aider à dépister une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité, être de haute qualité et raisonnablement sûr. De même, il doit répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûr que les traitements existants.

Le fabricant doit s'engager par écrit à indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, à effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme prévu, à assurer une surveillance de l'efficacité du produit après la vente et à rapporter ses observations à Santé Canada.

Pourquoi utilise-t-on Rybrevant?

- Voir l'encadré ci-dessous

Rybrevant est utilisé chez les adultes atteints d'un type de cancer appelé « cancer du poumon non à petites cellules ». Il est utilisé lorsque le cancer s'est propagé dans le corps et qu'il a subi certaines modifications génétiques (mutations d'insertion de l'exon 20) dans un gène appelé « récepteur du facteur de croissance épidermique » (EGFR pour *epidermal growth factor receptor*).

Pour l'indication ci-dessous, Rybrevant a été approuvé **avec conditions (AC-C)**. Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer le bénéfice clinique de Rybrevant. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

Rybrevant peut vous être prescrit :

- si la chimiothérapie cesse d'agir contre votre cancer.

Pour l'indication ci-dessous, Rybrevant a été approuvé **sans conditions**. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada.

Rybrevant peut vous être prescrit :

- comme premier médicament administré pour votre cancer en association avec une chimiothérapie.

Comment Rybrevant agit-il?

L'amivantamab est un anticorps, c'est-à-dire un type de protéine, qui a été conçu pour reconnaître et se fixer sur des cibles spécifiques dans le corps. L'amivantamab cible deux protéines présentes sur les cellules cancéreuses :

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

Rybrevant agit en se fixant à ces protéines. Cela peut aider à ralentir ou à empêcher la croissance de votre cancer du poumon. Rybrevant peut aussi aider à réduire la taille de la tumeur.

Quels sont les ingrédients de Rybrevant?

Ingrédient médicamenteux : amivantamab

Ingrédients non médicamenteux : acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA), L-histidine, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose et eau pour préparations injectables

Rybrevant se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Concentré liquide pour perfusion intraveineuse, fiole de 350 mg / 7 mL

N'utilisez pas Rybrevant dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'amivantamab ou à tout autre ingrédient de Rybrevant (voir « **Quels sont les ingrédients de Rybrevant?** »).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Rybrevant, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des antécédents de problèmes pulmonaires ou respiratoires;
- si vous avez été atteint d'une inflammation des poumons (maladie appelée « pneumopathie interstitielle diffuse » ou « pneumopathie inflammatoire »).

Autres mises en garde

Réactions liées à la perfusion : avant chaque perfusion de Rybrevant, vous recevrez des médicaments qui aident à réduire le risque de réactions liées à la perfusion. Ces médicaments peuvent comprendre :

- des médicaments pour éviter une réaction allergique (antihistaminiques),
- des médicaments contre l'inflammation (corticostéroïdes) et
- des médicaments contre la fièvre (comme l'acétaminophène).

On pourra également vous donner d'autres médicaments en fonction des symptômes que vous pourriez présenter. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ces médicaments, consultez votre médecin ou un membre du personnel infirmier.

Informez immédiatement votre médecin ou un membre du personnel infirmier si vous présentez l'un des symptômes suivants au cours de votre traitement par Rybrevant :

- Tout effet secondaire pendant la perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte dans une veine) de Rybrevant
- Difficulté soudaine à respirer (essoufflement), toux ou fièvre pouvant indiquer une inflammation des poumons
- Problèmes cutanés (touchant la peau) ou unguéaux (touchant les ongles). Pour réduire le risque de problèmes cutanés tout au long de votre traitement par Rybrevant, tenez-vous à l'abri du soleil, portez des vêtements protecteurs, appliquez un écran solaire et utilisez régulièrement des hydratants sur votre peau et vos ongles. Vous devez également prendre ces précautions pendant les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Problèmes oculaires (touchant les yeux) : si vous avez des problèmes de vue ou une douleur dans les yeux, contactez immédiatement votre médecin ou un membre du personnel infirmier. Si vous portez des lentilles de contact et que vous présentez de nouveaux symptômes oculaires, cessez de les utiliser et informez-en immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

Rybrevant ne doit pas être administré aux enfants ou aux jeunes de moins de 18 ans parce qu'on ignore quel effet le médicament aura sur eux.

Contraception

Si vous ou votre partenaire pouvez devenir enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement par Rybrevant.

Grossesse et fertilité – information pour les femmes

Si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou envisagez d'avoir un bébé, parlez-en à votre médecin ou à un membre du personnel infirmier avant de recevoir Rybrevant.

Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par Rybrevant, informez-en immédiatement votre médecin ou un membre du personnel infirmier. Vous et votre médecin déciderez si les bénéfices du médicament sont supérieurs au risque pour votre bébé.

Grossesse et fertilité – information pour les hommes

Si votre partenaire devient enceinte pendant votre traitement par Rybrevant, informez-en immédiatement votre médecin.

Les hommes ne doivent pas donner ou conserver du sperme pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement par Rybrevant.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Rybrevant et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement par Rybrevant.

Conduite de véhicule et utilisation de machines

Si vous vous sentez fatigué ou étourdi après avoir reçu Rybrevant, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les interactions avec d'autres médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce n'ont pas été établies avec Rybrevant.

Comment utiliser Rybrevant?

- Rybrevant vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.
- Un membre du personnel infirmier ou un médecin vous administrera Rybrevant par goutte-à-goutte dans une veine (« perfusion intraveineuse ») pendant plusieurs heures.

Dose habituelle

Votre médecin déterminera la dose de Rybrevant. La dose de Rybrevant dépendra de votre poids corporel au début de votre traitement. Au cours de la première semaine, votre médecin vous administrera la dose de Rybrevant répartie sur deux jours.

La dose habituelle de Rybrevant administré seul est de :

- 1 050 mg si votre poids est inférieur à 80 kg (175 lb);
- 1 400 mg si votre poids est supérieur ou égal à 80 kg (175 lb).

Lorsqu'il est administré seul, Rybrevant est administré selon le calendrier suivant :

- une fois par semaine pendant les 4 premières semaines
- puis une fois toutes les 2 semaines à partir de la Semaine 5 tant que le traitement est bénéfique.

La dose habituelle de Rybrevant administré en association avec une chimiothérapie est la suivante :

- 1 400 mg pour les 4 premières doses et 1 750 mg pour les doses subséquentes si votre poids est inférieur à 80 kg (175 lb).
- 1 750 mg pour les 4 premières doses et 2 100 mg pour les doses subséquentes si votre poids est supérieur ou égal à 80 kg (175 lb).

Lorsqu'il est administré en association avec une chimiothérapie, Rybrevant est administré selon le calendrier suivant :

- une fois par semaine pendant les 4 premières semaines
- puis une fois toutes les 3 semaines à partir de la Semaine 7 tant que le traitement est bénéfique.

Surdose

Ce médicament vous sera administré par votre médecin ou un membre du personnel infirmier. Dans le cas peu probable où l'on vous administrerait trop de médicament (surdose), votre médecin vous surveillera pour déceler tout effet secondaire.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Rybrevant, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir Rybrevant :

- Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin et prenez un autre rendez-vous dès que possible.
- Il est très important d'aller à tous vos rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Rybrevant?

Lorsque vous recevez Rybrevant, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants se sont manifestés chez les patients lorsque Rybrevant est administré en association avec une chimiothérapie :

Effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10 [> 10 %])

- Éruption cutanée
- Peau infectée autour de l'ongle
- Peau sèche
- Constipation ou diarrhée
- Plaies dans la bouche
- Nausées ou vomissements
- Sensation de grande fatigue
- Mains, visage, chevilles ou pieds enflés
- Diminution de l'appétit

- Hémorroïdes
- Douleur à l'estomac
- Fièvre
- Infection pulmonaire
- Essoufflement
- Infection COVID-19 causée par un virus appelé coronavirus (SARS-CoV-2)
- Sensation de malaise généralisé
- Perte de poids
- Toux
- Difficulté à dormir

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher 1 à 10 personnes sur 100)

- Étourdissements
- Douleurs musculaires et articulaires
- Démangeaisons
- Perte de cheveux
- Ulcère cutané
- Saignement des gencives
- Ballonnement
- Inflammation de l'œil
- Altération du goût
- Caillot sanguin qui se déplace vers les poumons, provoque une douleur à la poitrine et un essoufflement
- Caillot sanguin, habituellement dans la jambe

Les effets secondaires suivants se sont manifestés chez les patients lorsque Rybrevant est administré seul, en monothérapie :

Effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10 [$> 10\%$])

- Éruption cutanée
- Peau infectée autour des ongles
- Peau sèche
- Démangeaisons
- Constipation ou diarrhée
- Plaies dans la bouche
- Nausées ou vomissements
- Sensation de grande fatigue
- Mains, visage, chevilles ou pieds enflés
- Diminution de l'appétit
- Douleurs musculaires et articulaires
- Étourdissements

Les résultats de vos analyses de sang peuvent devenir anormaux à cause du traitement par Rybrevant. Votre médecin décidera quand vous devrez effectuer des analyses de sang et en interprétera les résultats. Rybrevant peut causer :

- un faible taux d'albumine dans le sang
- une augmentation du taux d'enzymes hépatiques (du foie), c'est-à-dire, d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase et de gamma-glutamyltransférase dans le sang
- un faible taux de sodium dans le sang
- un faible nombre de globules blancs
- un faible nombre de globules rouges
- un faible nombre de plaquettes, cellules qui aident le sang à coaguler
- un taux élevé de bilirubine dans le sang
- un faible taux de phosphate dans le sang
- un faible taux de protéines dans le sang
- un taux élevé de sucre dans le sang
- une augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase
- une augmentation du taux de créatinine dans le sang

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
TRÈS FRÉQUENT (touchant plus d'une personne sur 10)		
Réactions à la perfusion : frissons, nausées, sensation d'essoufflement, bouffées de chaleur, gêne à la poitrine, vomissements ou tout effet secondaire pendant la perfusion. Cela peut se produire surtout avec la première dose.		✓
Problèmes touchant la peau et les ongles : éruption cutanée (y compris de l'acné), peau infectée autour des ongles, peau sèche, démangeaisons, douleur, apparition de boursouffures et rougeurs. Informez votre médecin si vos problèmes de peau ou d'ongles s'aggravent.		✓
Problèmes aux yeux : sécheresse des yeux, rougeur des yeux, démangeaisons des yeux, problèmes/changements de la vision, croissance des cils, inflammation de la cornée (partie avant de l'œil), larmoiement excessif.		✓
FRÉQUENT (touchant 1 à 10 personnes sur 100)		
Inflammation des poumons : difficulté soudaine à respirer, toux ou fièvre. Cela pourrait entraîner des dommages permanents (« pneumopathie interstitielle diffuse »)		✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Rybrevant sera conservé dans un hôpital ou une clinique.

Conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

Pour en savoir plus sur Rybrevant :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Pour toute question ou préoccupation, contactez le fabricant, Janssen Inc., à www.janssen.com/canada.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut-être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : juin 2024

© 2024 JANSSEN Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.