

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rybrevant 350 mg koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 50 mg amivantamabu.
Jedna injekční lahvička o objemu 7 ml obsahuje 350 mg amivantamabu.

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka na bázi imunoglobulinu G1 (IgG1) namířená proti receptorům pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor, EGF) a mezenchymálně-epidermální přechod (mesenchymal-epidermal transition, MET), vyrobená pomocí buněčné linie savců (Chinese Hamster Ovary [CHO]) s využitím technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Roztok je bezbarvý až světle žlutý, s pH 5,7 a osmolalitou přibližně 310 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rybrevant je indikován:

- v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR po selhání předchozí terapie, včetně inhibitoru tyrosinkinázy (TKI) EGFR.
- v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem k prvoliniové léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu kódujícího EGFR.
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu kódujícího EGFR po selhání léčby na bázi platiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Rybrevant má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Přípravek Rybrevant má podávat zdravotnický pracovník s přístupem k odpovídající lékařské podpoře, aby bylo možné zvládnout reakce související s infuzí (infusion-related reactions, IRR), pokud se vyskytnou.

Před zahájením léčby přípravkem Rybrevant je nutno v nádorové tkáni nebo ze vzorků plasmy pomocí validované testovací metody stanovit stav mutace EGFR. Pokud se žádná mutace nedetekuje ve vzorku plasmy, je třeba testovat nádorovou tkáň, pokud je k dispozici v dostatečném množství a kvalitě, kvůli potenciálu k falešně negativním výsledkům pomocí testu z plasmy. Testování se může uskutečnit kdykoli od prvotní diagnózy do zahájení terapie; jakmile se stav mutace EGFR stanoví, testování se nemusí opakovat (viz bod 5.1).

Dávkování

Ke snížení rizika IRR u přípravku Rybrevant má být podávána premedikace (viz „Úpravy dávky“ a „Doporučené souběžné léčivé přípravky“ níže).

Každé 3 týdny

Doporučené dávkování přípravku Rybrevant při používání v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem, je uvedeno v tabulce 1 (viz „Rychlost infuze“ a tabulka 5 níže).

Tabulka 1: Doporučené dávkování přípravku Rybrevant každé 3 týdny

Výchozí tělesná hmotnost ^a	Dávka přípravku Rybrevant	Schéma	Počet injekčních lahviček
Méně než 80 kg	1 400 mg	Jednou týdně (celkem 4 dávky) od Týdne 1 do Týdne 4 <ul style="list-style-type: none"> • Týden 1 – infuzi rozdělte mezi Den 1 a Den 2 • Týden 2 až 4 – infuze v Den 1 	4
	1 750 mg	Každé 3 týdny počínaje Týdnem 7	5
80 kg nebo vyšší	1 750 mg	Jednou týdně (celkem 4 dávky) od Týdne 1 do Týdne 4 <ul style="list-style-type: none"> • Týden 1 – infuzi rozdělte mezi Den 1 a Den 2 • Týden 2 až 4 – infuze v Den 1 	5
	2 100 mg	Každé 3 týdny počínaje Týdnem 7	6

^a Při následných změnách tělesné hmotnosti nejsou úpravy dávky potřebné.

Pokud se používá v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem, musí se přípravek Rybrevant podávat po karboplatině a pemetrexedu v následujícím pořadí: pemetrexed, karboplatina a pak přípravek Rybrevant. Ohledně pokynů k dávkování karboplatiny a pemetrexedu viz bod 5.1 a informace o předepisování od výrobce.

Každé 2 týdny

Doporučené dávkování přípravku Rybrevant v monoterapii je uvedeno v tabulce 2 (viz „Rychlost infuze“ a tabulka 6 níže).

Tabulka 2: Doporučené dávkování přípravku Rybrevant každé 2 týdny

Výchozí tělesná hmotnost ^a	Dávka přípravku Rybrevant	Schéma	Počet injekčních lahviček
Méně než 80 kg	1 050 mg	Jednou týdně (celkem 4 dávky) od Týdne 1 do Týdne 4 <ul style="list-style-type: none"> • Týden 1 – infuzi rozdělte mezi Den 1 a Den 2 • Týden 2 až 4 – infuze v Den 1 	3

		Každé 2 týdny počínaje týdnem 5	
80 kg nebo vyšší	1 400 mg	Jednou týdně (celkem 4 dávky) od Týdne 1 do Týdne 4 <ul style="list-style-type: none"> • Týden 1 – infuzi rozdělte mezi Den 1 a Den 2 • Týden 2 až 4 – infuze v Den 1 	4
		Každé 2 týdny počínaje Týdnem 5	

^a Při následných změnách tělesné hmotnosti nejsou úpravy dávky potřebné.

Doba trvání léčby

Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni přípravkem Rybrevant až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání plánované dávky, má být dávka podána co nejdříve a dávkovací schéma má být odpovídajícím způsobem upraveno při zachování léčebného intervalu.

Úpravy dávky

Dávkování má být přerušeno v případě nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4, dokud se nežádoucí účinek neupraví na stupeň ≤ 1 nebo k výchozí hodnotě. Pokud přerušení trvá 7 dní nebo méně, začnete znovu s aktuální dávkou. Pokud je přerušení delší než 7 dní, doporučuje se znovu začít se sníženou dávkou, jak je uvedeno v tabulce 3. Viz také specifické úpravy dávky při specifických nežádoucích účincích pod tabulkou 3.

Tabulka 3: Doporučené úpravy dávky v případě nežádoucích účinků

Dávka, při které se vyskytl nežádoucí účinek	Dávka po 1. přerušení v případě nežádoucího účinku	Dávka po 2. přerušení v případě nežádoucího účinku	Dávka po 3. přerušení v případě nežádoucího účinku
1 050 mg	700 mg	350 mg	Ukončení léčby přípravkem 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	

Reakce související s infuzí

Infuzi je třeba přerušit při prvních příznacích IRR. Podle klinické indikace mají být podány další podpůrné léčivé přípravky (např. další glukokortikoidy, antihistaminika, antipyretika a antiemetika) (viz bod 4.4).

- Stupeň 1-3 (mírný – závažný): Po odeznění příznaků obnovte infuzi na 50 % předchozí rychlosti. Pokud se neobjeví žádné další příznaky, může být rychlost infuze zvýšena podle doporučené rychlosti infuze (viz tabulka 5 a 6). Souběžně podávané léčivé přípravky mají být podány při další dávce (včetně dexamethasonu (20 mg) nebo jeho ekvivalentu) (viz tabulka 4).
- Opakující se stupeň 3 nebo stupeň 4 (život ohrožující): Podávání přípravku Rybrevant trvale ukončete.

Reakce na kůži a nehtech

Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 1-2, je potřeba zahájit podpůrnou léčbu; pokud nedojde ke zlepšení po 2 týdnech, je při přetrvávající vyrážce stupně 2 potřeba zvážit snížení dávky (viz tabulka 3). Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 3, je potřeba zahájit podpůrnou péči a zvážit přerušování podávání přípravku Rybrevant, dokud se nežádoucí účinky nezlepší. Po odeznění reakce kůže nebo nehtů na stupeň ≤ 2 má být Rybrevant znovu podáván ve snížené dávce. Pokud se u pacienta objeví kožní reakce stupně 4, trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní onemocnění

Při podezření na intersticiální plicní onemocnění (interstitial lung disease, ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (pneumonitida) se má přípravek Rybrevant vysadit. Pokud se u pacienta potvrdí ILD nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

Doporučené souběžné léčivé přípravky

Před infuzí (týden 1, dny 1 a 2) mají být podána antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy za účelem snížení rizika IRR (viz tabulka 4). Při dalších dávkách je nutné podávat antihistaminika a antipyretika. Po delším vysazení dávek je také nutno znovu nasadit glukokortikoidy. Antiemetika mají být podávána podle potřeby.

Tabulka 4: Dávkovací schéma premedikace

Premedikace	Dávka	Způsob podání	Doporučená doba podání před podáním přípravku Rybrevant
Antihistaminikum*	difenhydramin (25 až 50 mg) nebo ekvivalent	intravenózně	15 až 30 minut
		perorálně	30 až 60 minut
Antipyretikum*	paracetamol/acetaminofen (650 až 1 000 mg)	intravenózně	15 až 30 minut
		perorálně	30 až 60 minut
Glukokortikoid‡	dexamethason (20 mg) nebo ekvivalent	intravenózně	60 až 120 minut
Glukokortikoid+	dexamethason (10 mg) nebo ekvivalent	intravenózně	45 až 60 minut

* Vyžaduje se při všech dávkách.

‡ Požadováno při počáteční dávce (týden 1, den 1) nebo při další následující dávce v případě IRR.

+ Vyžadováno při druhé dávce (týden 1, den 2); volitelné pro další dávky.

Zvláštní skupiny obyvatel

Pediatrická populace

Použití přípravku amivantamab u pediatrické populace při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic není relevantní.

Starší osoby

Není nutné upravovat dávkování (viz bod 4.8, bod 5.1 a bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě populačních farmakokinetických analýz (PK) není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě populačních analýz PK není u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, protože

amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

Způsob podání

Rybrevant je určen k intravenóznímu podání. Podává se jako intravenózní infuze po naředění sterilním roztokem 5% glukózy nebo injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Rybrevant musí být podáván s in-line filtrací.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Rychlost infuze

Po naředění má být infuze podána intravenózně rychlostí uvedenou v tabulce 5 nebo 6 níže. Vzhledem k frekvenci výskytu IRR při první dávce má být amivantamab podáván kanylou do periferní žíly v týdnu 1 a týdnu 2; infuze přes centrální žilní katetr může být podána v následujících týdnech, kdy je riziko IRR nižší (viz bod 6.6). Doporučuje se připravit první dávku těsně před podáním, aby se maximalizovala pravděpodobnost dokončení infuze v případě IRR.

Tabulka 5: Rychlosti infuze přípravku Rybrevant při podávání každé 3 týdny

Tělesná hmotnost nižší než 80 kg			
Týden	Dávka (na 250ml vak)	Počáteční rychlost infuze	Následná rychlost infuze [†]
Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)			
Týden 1, Den 1	350 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
Týden 1, Den 2	1 050 mg	33 ml/hod	50 ml/hod
Týden 2	1 400 mg	65 ml/hod	
Týden 3	1 400 mg	85 ml/hod	
Týden 4	1 400 mg	125 ml/hod	
Následné týdny*	1 750 mg	125 ml/hod	
Tělesná hmotnost 80 kg nebo vyšší			
Týden	Dávka (na 250ml vak)	Počáteční rychlost infuze	Následná rychlost infuze [†]
Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)			
Týden 1, Den 1	350 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
Týden 1, Den 2	1 400 mg	25 ml/hod	50 ml/hod
Týden 2	1 750 mg	65 ml/hod	
Týden 3	1 750 mg	85 ml/hod	
Týden 4	1 750 mg	125 ml/hod	
Následné týdny*	2 100 mg	125 ml/hod	

* Počínaje 7. týdnem pacienti dostávají dávku každé 3 týdny.

† Zvyšte počáteční rychlost infuze na následnou rychlost infuze po 2 hodinách při absenci reakcí souvisejících s infuzí.

Tabulka 6: Rychlosti infuze přípravku Rybrevant při podávání každé 2 týdny

Tělesná hmotnost nižší než 80 kg			
Týden	Dávka (na 250ml vak)	Počáteční rychlost infuze	Následná rychlost infuze [†]
Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)			
Týden 1 Den 1	350 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
Týden 1 Den 2	700 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
Týden 2	1 050 mg	85 ml/hod	
Následné týdny*	1 050 mg	125 ml/hod	

Tělesná hmotnost 80 kg nebo vyšší			
Týden	Dávka (na 250ml vak)	Počáteční rychlost infuze	Následná rychlost infuze [‡]
Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)			
Týden 1 <i>Den 1</i>	350 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
Týden 1 <i>Den 2</i>	1 050 mg	35 ml/hod	50 ml/hod
Týden 2	1 400 mg	65 ml/hod	
Týden 3	1 400 mg	85 ml/hod	
Následné týdny*	1 400 mg	125 ml/hod	

* Po týdnu 5 pacienti dostávají dávku každé 2 týdny.

‡ Zvyšte počáteční rychlost infuze na následnou rychlost infuze po 2 hodinách při absenci IRR.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí se běžně vyskytovaly u pacientů léčených amivantamabem (viz bod 4.8).

Před úvodní infuzí (v týdnu 1) mají být podána antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy, aby se snížilo riziko IRR. Při dalších dávkách mají být podávána antihistaminika a antipyretika. Počáteční infuze má být podána v rozdělených dávkách v týdnu 1 do dní 1 a 2.

Pacienti mají být léčeni v prostředí s odpovídající lékařskou podporou pro léčbu IRR. Při prvních známkách IRR jakékoliv závažnosti je třeba infuzi přerušit a po infuzi mají být podány léčivé přípravky podle klinické indikace. Po odeznění příznaků lze infuzi obnovit na 50 % předchozí rychlosti. Při opakujících se IRR stupně 3 nebo stupně 4 má být léčba přípravkem Rybrevant trvale ukončena (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní onemocnění

U pacientů léčených amivantamabem bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění (ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida) (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni z hlediska příznaků ukazujících na ILD/pneumonitidu (např. dušnost, kašel, horečka). Pokud se objeví příznaky, léčba přípravkem Rybrevant má být přerušena až do vyšetření těchto příznaků. Má být vyhodnoceno podezření na ILD nebo na nežádoucí účinky podobné ILD a podle potřeby má být zahájena vhodná léčba.

U pacientů s potvrzenou ILD nebo nežádoucími účinky podobnými ILD je třeba léčbu přípravkem Rybrevant trvale ukončit (viz bod 4.2).

Reakce na kůži a nehtech

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytla vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rybrevant a po dobu 2 měsíců po jejím ukončení omezili pobyt na slunci. Doporučuje se ochranný oděv a používání širokospektrálních opalovacích krémů UVA/UVB. Na suchá místa se doporučuje použít zvláčňující krém bez alkoholu. K prevenci vyrážky se má zvážit profylaktický přístup. Pokud se objeví kožní reakce, mají být podány lokální kortikosteroidy a lokální a/nebo perorální antibiotika. V případě událostí stupně 3

nebo špatně snášeného stupně 2 mají být podávána systémová antibiotika a perorální steroidy. Pacienti se závažnou vyrážkou, která má atypický vzhled nebo místa výskytu, nebo se nezlepší do 2 týdnů, mají být neprodleně odesláni k dermatologovi. V závislosti na závažnosti má být snížena dávka přípravku Rybrevant, případně přerušeno nebo trvale ukončeno jeho podávání (viz bod 4.2).

Byla hlášena toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se potvrdí TEN, má být léčba tímto léčivým přípravkem zastavena.

Oční poruchy

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytly oční poruchy, včetně keratitidy (viz bod 4.8). Pacienti se zhoršujícími se očními příznaky mají být neprodleně odesláni k oftalmologovi a mají přerušit používání kontaktních čoček až do vyhodnocení příznaků. Ohledně úpravy dávky při očních poruchách stupně 3 nebo 4 viz bod 4.2.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Tento léčivý přípravek lze ředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). To je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku (viz bod 6.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o monoklonální protilátku IgG1, je nepravděpodobné, že by se intaktní amivantamab vylučoval ledvinami a byl metabolizován jaterními enzymy. Proto se neočekává, že by změny v enzymech metabolizujících léčiva ovlivnily eliminaci amivantamabu. Vzhledem k vysoké afinitě k jedinečnému epitopu na EGFR a MET se nepředpokládá, že by amivantamab měnil enzymy metabolizující léčiva.

Vakcíny

Ohledně účinnosti a bezpečnosti očkování u pacientů používajících amivantamab nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Během doby, kdy pacienti používají amivantamab, se vyhněte používání živých nebo atenuovaných vakcín.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby amivantamabem a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje pro posouzení rizika používání amivantamabu během těhotenství. Nebyly provedeny žádné reprodukční studie na zvířatech, které by informovaly o riziku spojeném s léčivem. Podávání molekul inhibitorů EGFR a MET březím zvířatům vedlo ke zvýšenému výskytu poruch embryonálního vývoje, embryonální letalitě a potratům. Na základě mechanismu účinku a nálezů na zvířecích modelech by proto amivantamab mohl při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Amivantamab nemá být podáván během těhotenství, pokud se nepovažuje přínos léčby pro ženu za převažující nad možnými riziky pro plod. Pokud pacientka během používání tohoto léčivého přípravku otěhotní, má být informována o možném riziku pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se amivantamab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG se během prvních několika dní po porodu vylučují do mateřského mléka, brzy poté jejich koncentrace klesají na nízkou hladinu. Během tohoto krátkého poporodního období nelze riziko pro kojence vyloučit, i když je pravděpodobné, že IgG se v trávicím traktu kojence degradují a neabsorbují. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit/odložit léčbu amivantamabem, přičemž se vezme v potaz přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Ohledně účinku amivantamabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Účinky na samčí a samičí plodnost nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rybrevant může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Viz bod 4.8 (např. závratě, únava, poruchy zraku). Pokud se u pacientů vyskytnou příznaky související s léčbou, včetně nežádoucích účinků ovlivňujících zrak, které mají dopad na jejich schopnost soustředit se a reagovat, doporučuje se pacientům neřídit a neobsluhovat stroje, dokud tento účinek neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V souboru dat amivantanabu v monoterapii (n = 380) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech stupních vyrážka (76 %), reakce související s infuzí (67 %), toxické změny na nehtech (47 %), hypoalbuminémie (31 %), edém (26 %), únava (26 %), stomatitida (24 %), nauzea (23 %) a zácpa (23 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly ILD (1,3 %), IRR (1,1 %) a vyrážku (1,1 %). Z důvodu nežádoucích účinků ukončila léčbu přípravkem Rybrevant tři procenta pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby, byly IRR (1,1 %), ILD (0,5 %) a toxické změny na nehtech (0,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 7 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených amivantamabem v monoterapii.

Údaje odrážejí expozici amivantamabu u 380 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání chemoterapie na bázi platiny. Pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 050 mg (pacienti < 80 kg) nebo 1 400 mg (pacienti ≥ 80 kg). Medián expozice amivantamabu byl 4,1 měsíce (rozsah: 0,0 až 39,7 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorií frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů léčených amivantamabem v monoterapii

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3 - 4 (%)
Poruchy metabolismu a výživy			
Hypoalbuminémie* (viz bod 5.1)	Velmi časté	31	2†

Snížená chuť k jídlu		16	0,5 [†]
Hypokalcemie		10	0,3 [†]
Hypokalemie	Časté	9	2
Hypomagnesemie		8	0
Poruchy nervového systému			
Závratě*	Velmi časté	13	0,3 [†]
Poruchy oka			
Poruchy zraku*	Časté	3	0
Růst řas*		1	0
Jiné poruchy oka*		6	0
Keratitida	Méně časté	0,5	0
Uveitida		0,3	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Intersticiální plicní onemocnění*	Časté	3	0,5 [†]
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté	11	2 [†]
Stomatitis*		24	0,5 [†]
Nauzea		23	0,5 [†]
Zácpa		23	0
Zvracení		12	0,5 [†]
Bolest břicha*	Časté	9	0,8 [†]
Hemoroidy		3,7	0
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Velmi časté	15	2
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		13	1
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi		12	0,5 [†]
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Vyrážka*	Velmi časté	76	3 [†]
Toxické změny na nehtech*		47	2 [†]
Suchá kůže*		19	0
Pruritus		18	0
Toxická epidermální nekrolýza	Méně časté	0,3	0,3 [†]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
Myalgie	Velmi časté	11	0,3 [†]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Edém*	Velmi časté	26	0,8 [†]
Únava*		26	0,8 [†]
Pyrexie		11	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Reakce související s infuzí	Velmi časté	67	2

* Skupinové pojmy

† Pouze příhody Stupně 3

Souhrn bezpečnostního profilu

V souboru dat amivantanabu v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem (n = 301) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech stupních vyrážka (83 %), neutropenie (57 %), toxické změny na nehtech (53 %), reakce související s infuzí (51 %), únava (43 %), stomatitida (39 %), nauzea (43 %), trombocytopenie (40 %), zácpa (40 %), edém (40 %), snížená chuť k jídlu (33 %), hypoalbuminemie (32 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (26 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (23 %), zvracení (22 %) a hypokalemie (20 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly vyrážku (2,7 %), žilní tromboembolismus (2,3 %), trombocytopenii (2,3 %) a ILD (2,0 %). Osm procent pacientů ukončilo léčbu přípravkem Rybrevant z důvodu nežádoucích účinků. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které

vedly k přerušení léčby, byly IRR (2,7 %), vyrážka (2,3 %), ILD (2,3 %) a toxické změny na nehtech (1,0 %).

Tabulka 8 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s chemoterapií.

Údaje odrážejí expozici amivantamabu v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem u 301 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic. Pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 400 mg (pacienti < 80 kg) nebo 1 750 mg (pacienti ≥ 80 kg) každý týden po dobu 4 týdnů. Od 7. týdne pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 750 mg (pacienti < 80 kg) nebo 2 100 mg (pacienti ≥ 80 kg) každé 3 týdny. Medián expozice amivantamabu v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem byl 7,7 měsíce (rozsah: 0,0 až 28,1 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorií frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky u pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3 - 4 (%)
Poruchy krve a lymfatického systému			
Neutropenie	Velmi časté	57	39
Trombocytopenie		40	12
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	33	1,3
Hypoalbuminemie*		32	3,7
Hypokalemie		20	6,6
Hypomagnesemie		13	1,3
Hypokalcemie		12	1,0
Poruchy nervového systému			
Závratě*	Časté	10	0,3
Cévní poruchy			
Žilní thromboembolismus*	Velmi časté	14	3,0
Poruchy oka			
Jiné poruchy oka*	Časté	7,3	0
Poruchy zraku*		3,0	0
Růst řas	Méně časté	0,3	0
Keratitida		0,3	0
Uveitida		0,3	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Intersticiální plicní onemocnění*	Časté	2,3	1,7
Gastrointestinální poruchy			
Nausea	Velmi časté	43	1,0
Zácpa		40	0,3
Stomatitida*		39	3,0
Zvracení		22	2,0
Průjem		19	2,3
Bolest břicha*	Časté	11	0,3
Hemoroidy		9,3	0,7

Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Velmi časté	26	4,3
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		23	0,7
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Časté	10	0,3
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka*	Velmi časté	83	14
Toxické změny na nehtech*		53	4,3
Suchá kůže*		16	0
Pruritus		10	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Myalgie	Časté	5,0	0,7
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava*	Velmi časté	43	4,7
Edém*		40	1,3
Pyrexie		14	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Reakce související s infuzí	Velmi časté	50	3,0

* Skupinové pojmy

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených amivantamabem v monoterapii se reakce související s infuzí vyskytly u 67 % pacientů. Devadesát osm procent IRR bylo ve stupni 1 - 2. Devadesát devět procent IRR se objevilo při první infuzi s mediánem doby do nástupu 60 minut, přičemž většina se objevila během 2 hodin po zahájení infuze. K nejčastějším příznakům patří zimnice, dyspnoe, nauzea, zčervenání, hrudní diskomfort a zvracení (viz bod 4.4).

U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem se reakce související s infuzí objevily u 50 % pacientů. Více než 94 % reakcí souvisejících s infuzí bylo stupně 1-2. Většina reakcí souvisejících s infuzí se objevila při první infuzi s mediánem doby do nástupu 60 minut (rozmezí 0 až 7 hodin), přičemž většina se objevila do 2 hodin po zahájení infuze.

Příležitostně se reakce související s infuzí mohou objevit při opětovném zahájení léčby amivantamabem po delším přerušení léčby trvajícím déle než 6 týdnů.

Intersticiální plicní onemocnění

Při použití amivantamabu i jiných inhibitorů EGFR bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění nebo nežádoucí účinky podobnéILD. Intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitida byly hlášeny u 2,6 % pacientů léčených amivantamabem v monoterapii a u 2,3 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem. Z klinické studie byli vyloučeni pacienti sILD v anamnéze,ILD vyvolanou léky, radiační pneumonitidou, která vyžadovala léčbu steroidy, nebo s jakýmkoli důkazem klinicky aktivníILD (viz bod 4.4).

Kožní reakce a změny na nehtech

Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže se vyskytly u 86 % pacientů léčených amivantamabem samotným. Většina případů spadala do stupně 1 nebo 2, s vyrážkou stupně 3 u 3 % pacientů. Vyrážka vedoucí k přerušení podávání amivantamabu se vyskytla u 0,3 % pacientů. Vyrážka se obvykle objevila během prvních 4 týdnů léčby, s mediánem doby do nástupu 14 dnů. U pacientů léčených amivantamabem se vyskytly toxické změny na nehtech. Většina příhod spadala do stupně 1 nebo 2, přičemž toxické změny na nehtech stupně 3 se vyskytly u 1,8 % pacientů.

Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy) se vyskytla u 83 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem. Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody vyrážky stupně 3 se objevily u 14 % pacientů. Vyrážka vedoucí k vysazení amivantamabu se vyskytla u 2,3 % pacientů. Vyrážka se obvykle vyvinula během prvních 4 týdnů léčby s mediánem doby do nástupu 14 dní. U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem se objevily toxické změny na nehtech. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, přičemž toxické změny na nehtech stupně 3 se objevily u 4,3 % pacientů (viz bod 4.4).

Poruchy oka

Poruchy oka, včetně keratitidy (0,5 %), se vyskytly u 9 % pacientů léčených amivantamabem samotným. Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, poruchu zraku a jiné oční poruchy. Všechny příhody byly zařazeny do stupně 1 až 2.

Poruchy oka, včetně keratitidy (0,3 %), se objevily u 11 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem. Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, poruchu zraku, uveitidu a jiné oční poruchy. Všechny příhody byly stupně 1 až 2 (viz bod 4.4).

Další zvláštní populace

Starší osoby

Ohledně amivantamabu u pacientů ve věku 75 let nebo starších jsou k dispozici jen omezené klinické údaje (viz bod 5.1). Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, i zde existuje možnost imunogenity. V klinických studiích pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC léčených amivantamabem byli 4 z 865 (0,5 %) účastníků, kteří byli léčeni přípravkem Rybrevant a bylo u nich možno vyhodnotit přítomnost protilátek proti léčivu (anti-drug antibodies, ADA), testování s pozitivním výsledkem na protilátky proti amivantamabu vzniklé během léčby. Nebyly nalezeny žádné důkazy o změně farmakokinetického profilu, účinnosti nebo bezpečnosti v důsledku přítomnosti protilátek proti amivantamabu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinické studii, v níž pacienti dostávali až 2 100 mg podávaných intravenózně, nebyla stanovena maximální tolerovaná dávka. Není známo žádné specifické antidotum při předávkování amivantamabem. V případě předávkování má být léčba přípravkem Rybrevant ukončena, pacient má být sledován kvůli jakýmkoli známkám nebo příznakům nežádoucích příhod a mají být okamžitě zavedena vhodná obecná podpůrná opatření, dokud se klinická toxicita nesníží nebo neodezní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: monoklonální protilátky a konjugáty léčiv s protilátkami, ATC kód: L01FX18.

Mechanismus účinku

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka proti EGFR-MET na bázi IgG1 s nízkým obsahem fukózy a s imunitní aktivitou zaměřenou na nádory s aktivujícími mutacemi genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), jako jsou delece v exonu 19, substituce L858R a inzerční mutace v exonu 20. Amivantamab se váže na extracelulární domény EGFR a MET.

Amivantamab narušuje signalizační dráhy EGFR a MET tím, že blokuje vazbu ligandu a zesiluje degradaci EGFR a MET, čímž zabraňuje růstu a progresi nádoru. Přítomnost EGFR a MET na povrchu nádorových buněk rovněž umožňuje, aby tyto buňky byly cíleně ničeny imunitními efektorovými buňkami (jako jsou NK buňky a makrofágy), prostřednictvím buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC) a trogocytózy.

Farmakodynamické účinky

Albumin

Amivantamab snižoval koncentraci albuminu v séru, což je farmakodynamický účinek inhibice MET, typicky během prvních 8 týdnů (viz bod 4.8); poté se koncentrace albuminu na zbytek léčby amivantamabem stabilizovala.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dříve léčené NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu EGFR (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 je randomizovaná (2:2:1), otevřená multicentrická studie fáze 3 u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu EGFR (testování mutací mohlo být provedeno v době diagnózy lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění, nebo po ní. Testování nemuselo být opakováno v době vstupu do studie, jakmile byl předtím stanoven stav mutace EGFR) po selhání předchozí terapie, včetně inhibitoru tyrosinkinázy (TKI) EGFR třetí generace. Do studie bylo randomizováno celkem 657 pacientů, z nichž 263 dostávalo karboplatinu a pemetrexed (CP) a 131 dostávalo přípravek Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem (Rybrevant-CP). Dále bylo 236 pacientů randomizováno do skupiny léčené v samostatném rameni studie přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, karboplatinou a pemetrexedem. Přípravek Rybrevant se podával intravenózně v dávce 1 400 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 750 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně po dobu 4 týdnů, pak počínaje 7. týdnem každé 3 týdny v dávce 1 750 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 2 100 mg (u pacientů ≥ 80 kg) do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Karboplatina se podávala intravenózně při ploše vymezené křivkou koncentrace vs. čas 5 mg/ml za minutu (AUC 5) jednou za 3 týdny po dobu až 12 týdnů. Pemetrexed se podával intravenózně v dávce 500 mg/m² jednou za 3 týdny do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pacienti byli stratifikováni podle linie léčby osimertinibem (první nebo druhá linie), předchozích metastáz do mozku (ano nebo ne) a asijské rasy (ano nebo ne).

U 394 pacientů randomizovaných do ramene léčeném přípravkem Rybrevant-CP nebo ramene léčeném CP byl medián věku 62 (rozmezí: 31 až 85) let, přičemž 38 % těchto pacientů bylo ve věku ≥ 65 let; 60 %

byly ženy a 48 % byli Asijci a 46 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) byl 0 (40 %) nebo 1 (60 %); 66 % pacientů nikdy nekouřilo; 45 % mělo metastázy do mozku v anamnéze a 92 % mělo při prvotní diagnóze karcinom stadia IV.

Přípravek Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem vykázal statisticky významné zlepšení přežití bez progresce onemocnění (PFS) v porovnání s karboplatinou a pemetrexedem s poměrem rizik (HR) 0,48 (95% CI: 0,36; 0,64; $p < 0,0001$). V době druhé průběžné analýzy s ohledem na OS bylo při mediánu sledování přibližně 18,6 měsíce v rameni Rybrevant-CP a přibližně 17,8 měsíce v rameni CP, OS HR bylo 0,73 (95% CI: 0,54; 0,99; $p = 0,0386$). Nebylo to statisticky významné (testováno na předem stanovené hladině významnosti 0,0142).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 9.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti ve studii MARIPOSA-2

	Rybrevant+ karboplatina+ pemetrexed (n = 131)	karboplatina+ pemetrexed (n = 263)
Přežití bez progresce onemocnění (PFS)^a		
Počet příhod (%)	74 (57)	171 (65)
Medián, měsíce (95% CI)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (95% CI); hodnota p	0,48 (0,36; 0,64); $p < 0,0001$	
Celkové přežití (OS)		
Počet příhod (%)	65 (50)	143 (54)
Medián, měsíce (95% CI)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (95% CI); hodnota p ^b	0,73 (0,54; 0,99); $p = 0,0386$	
Míra objektivní odpovědi^a		
ORR, % (95% CI)	64 % (55 %; 72 %)	36 % (30 %; 42 %)
Úplná odpověď ^c	1,5 %	0,4 %
Poměr šancí (95% CI); hodnota p	3,10 (2,00; 4,80); $p < 0,0001$	
Trvání odpovědi (DOR)^a		
Medián (95% CI), měsíce	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Pacienti s DOR \geq 6 měsíců	31,9 %	20,0 %

CI = interval spolehlivosti

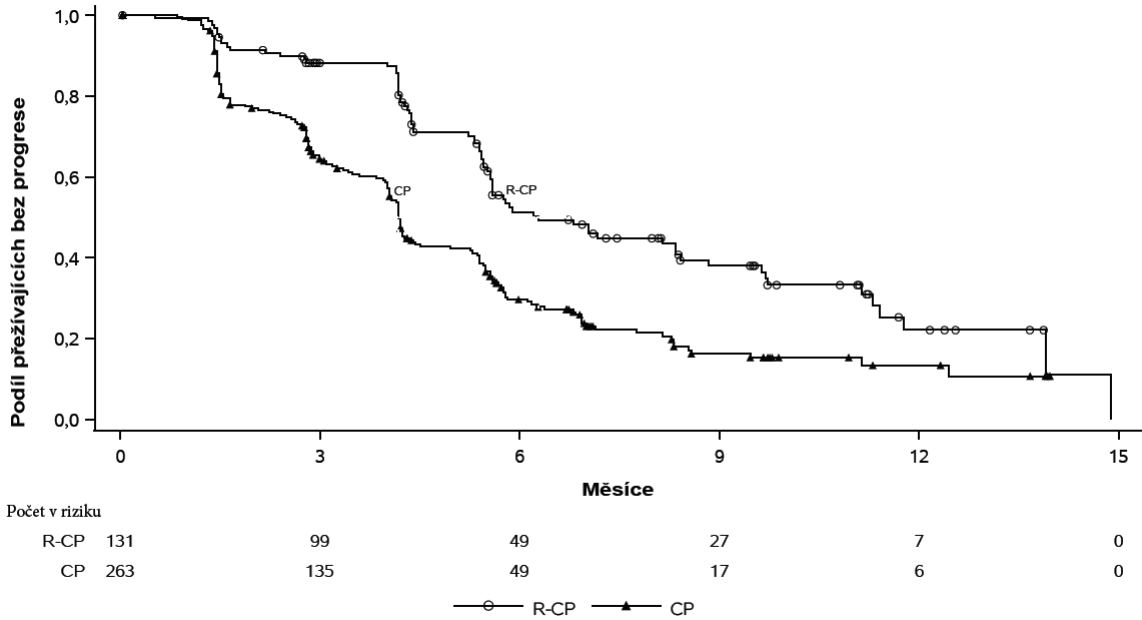
NE = nelze odhadnout

Výsledky PFS a ORR jsou k datu ukončení sběru údajů 10. července 2023, kdy bylo provedeno testování hypotézy a konečná analýza. Výsledky OS jsou k datu ukončení sběru údajů 26. dubna 2024 z druhé průběžné analýzy OS.

^a Hodnoceno BICR

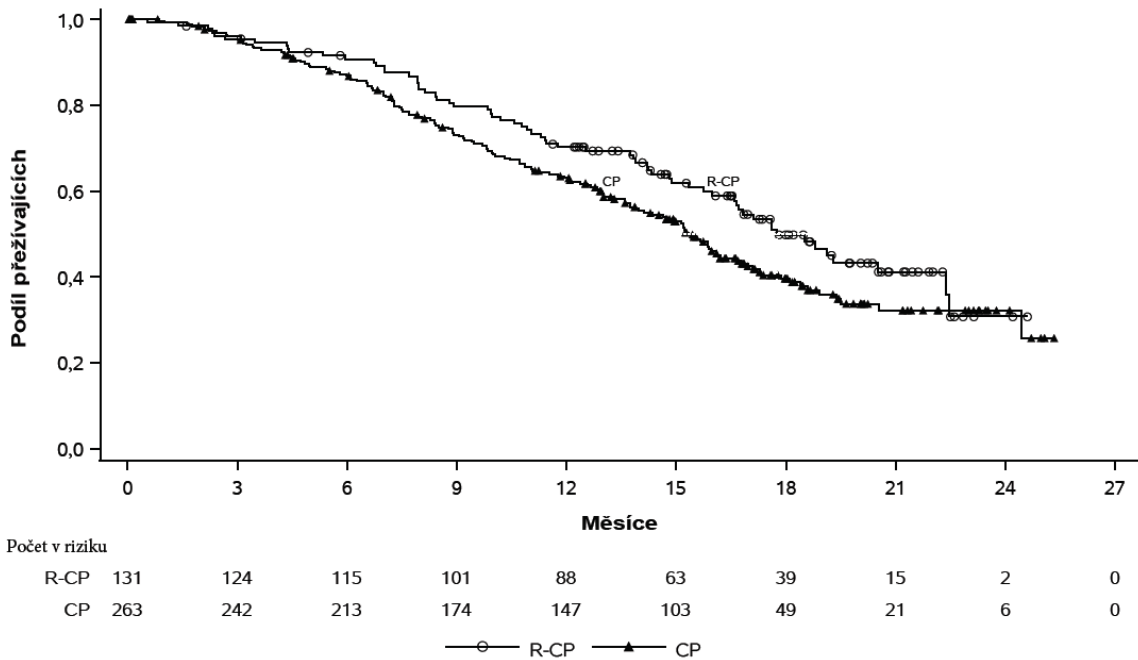
^b Hodnota p je porovnávána s dvoustrannou hladinou významnosti 0,0142. Výsledky OS tedy nejsou od druhé průběžné analýzy významné.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS u již léčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR



Přínos přípravku Rybrevant-CP ohledně PFS v provnání s CP byl konzistentní u všech předem definovaných analyzovaných podskupin, včetně etnicity, věku, pohlaví, anamnézy kouření a stavu metastáz v CNS při vstupu do studie.

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS u již léčených pacientů s NSCLC



Údaje o účinnosti při intrakraniálních metastázách

Pro randomizaci do studie MARIPOSA-2 byli vhodní pacienti s asymptomatickými nebo již léčenými a stabilními intrakraniálními metastázami.

Léčba přípravkem Rybrevant-CP byla spojena s numerickým vzestupem intrakraniálního ORR (23,3 % u přípravku Rybrevant-CP versus 16,7 % u CP, poměr šancí 1,52; 95% CI (0,51; 4,50), a intrakraniálního DOR (13,3 měsíce; 95% CI (1,4; NE) v rameni léčeném přípravkem Rybrevant-CP v porovnání s 2,2 měsíce; 95% CI (1,4; NE) v rameni léčeném CP). Medián sledování pro Rybrevant-CP byl přibližně 18,6 měsíce.

Dosud neléčený nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s inzerčními mutacemi v exonu 20 (PAPILLON)

PAPILLON je randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze 3 porovnávající léčbu přípravkem Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem s chemoterapií samotnou (karboplatina a pemetrexed) u pacientů s dosud neléčeným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu EGFR. U všech 308 pacientů byly pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 55,5 % pacientů a/nebo pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 44,5 % pacientů testovány vzorky nádorové tkáně (92,2 %) a/nebo plasmy (7,8 %) s cílem zjistit stav inzerčních mutací v exonu 20 genu EGFR. Také bylo provedeno centrální testování pomocí tkáňového testu AmoyDx LC10, Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test, a testu plasmy Guardant 360 CDx.

Pacienti s mozkovými metastázami při screeningu mohli být zařazeni, jakmile byli definitivně vyléčeni, klinicky stabilní, asymptomatictí a bez léčby kortikosteroidy po dobu nejméně 2 týdnů před randomizací.

Přípravek Rybrevant se podával intravenózně v dávce 1 400 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 750 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně 4 týdny, pak každé 3 týdny v dávce 1 750 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 2 100 mg (u pacientů ≥ 80 kg) počínaje týdnem 7 do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Karboplatina se podávala intravenózně pod křivkou průběhu koncentrací v čase 5 mg/ml za minutu (AUC 5) jednou za 3 týdny, a to po dobu až 12 týdnů. Pemetrexed se podával intravenózně v dávce 500 mg/m² jednou za 3 týdny do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle výkonnostního stavu dle ECOG (0 nebo 1), a předchozích mozkových metastáz (ano nebo ne). Pacientům randomizovaným do ramene léčeného karboplatinou a pemetrexedem, u nichž byla potvrzena progresu onemocnění, bylo povoleno přejít do skupiny léčené přípravkem Rybrevant v monoterapii. Celkem 308 subjektů bylo randomizováno (1:1) do skupiny léčené přípravkem Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem (n = 153) nebo do skupiny léčené karboplatinou a pemetrexedem (n = 155). Medián věku byl 62 (rozmezí: 27 až 92) let, přičemž 39 % subjektů bylo ve věku ≥ 65 let; 58 % byly ženy a 61 % byli Asiaté a 36 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (35 %) nebo 1 (64 %); 58 % nikdy nekouřilo; 23 % mělo mozkové metastázy v anamnéze a 84 % mělo při prvotní diagnóze nádorové onemocnění ve stadiu IV.

Primárním cílovým parametrem pro studii PAPILLON bylo PFS podle hodnocení BICR. Medián sledování byl 14,9 (rozmezí: 0,3 až 27,0) měsíce.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 10.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii PAPILLON

	Rybrevant + karboplatina+ pemetrexed (n = 153)	karboplatina+ pemetrexed (n = 155)
Přežití bez progresce onemocnění (PFS)^a		
Počet příhod	84 (55 %)	132 (85 %)
Medián, měsíce (95% CI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95% CI); hodnota p	0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001	
Míra objektivní odpovědi^{a, b}		
ORR, % (95% CI)	73 % (65 %; 80 %)	47 % (39 %, 56 %)
Poměr šancí (95% CI); hodnota p	3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001	
Úplná odpověď	3,9 %	0,7 %
Částečná odpověď	69 %	47 %
Celkové přežití (OS)^c		
Počet příhod	40	52
Medián OS, měsíce (95% CI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95% CI); hodnota p	0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825	

CI = interval spolehlivosti

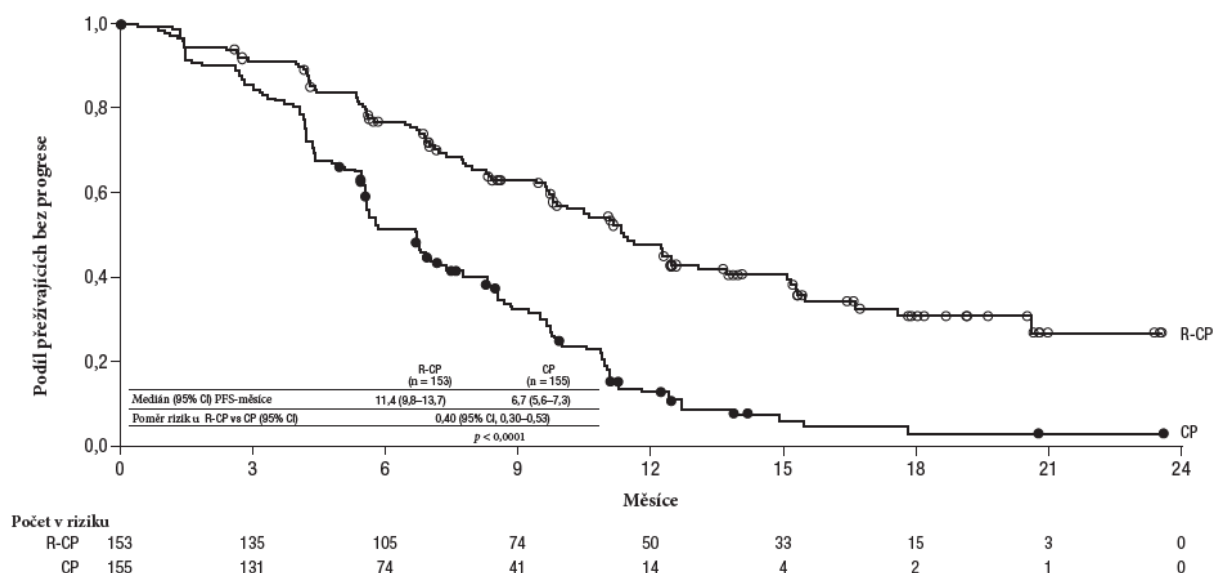
NE = nelze stanovit

^a Hodnoceno zaslepenou nezávislou centrální komisí podle RECIST v1.1

^b Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

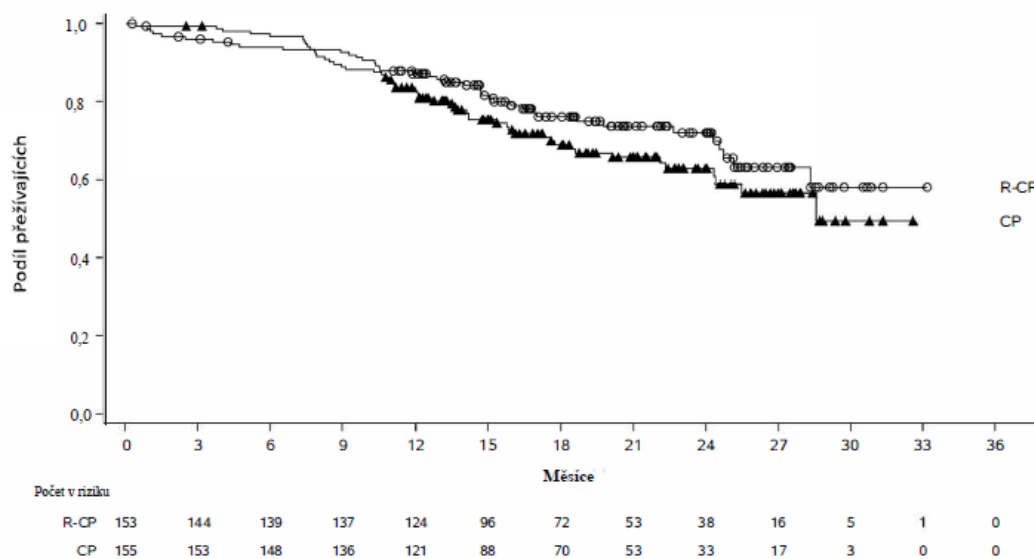
^c Na základě výsledků aktualizovaného OS s mediánem sledování 20,9 měsíce. Analýza OS nebyla upravena na potenciálně matoucí vlivy přechodu (78 [50,3 %] pacientů z ramene léčeného karboplatinou + pemetrexedem, kteří byli následně léčeni přípravkem Rybrevant v monoterapii).

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka PFS u dosud neléčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR



Přínos přípravku Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem ohledně PFS v porovnání s karboplatinou a pemetrexedem byl konzistentní u všech předem definovaných podskupin podle mozkových metastáz při vstupu do studie (ano nebo ne), věku (< 65 nebo ≥ 65), pohlaví (muž nebo žena), rasy (Asiat nebo neasijský původ), tělesné hmotnosti (< 80 kg nebo ≥ 80 kg), výkonnostního stavu dle ECOG (0 nebo 1) a kouření v anamnéze (ano nebo ne).

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka OS u dosud neléčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR



Dříve léčený nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s inzerčními mutacemi v exonu 20 (CHRYSLIS)

CHRYSLIS je multicentrická, otevřená multikohortová studie prováděná za účelem posouzení bezpečnosti a účinnosti přípravku Rybrevant u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC. Účinnost byla hodnocena u 114 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, které měly inzerční mutace v exonu 20 genu EGFR, jejichž onemocnění progredovalo v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po ní, a u nichž byl medián sledování 12,5 měsíce. Vzorky nádorové tkáně (93 %) a/nebo plazmy (10 %) od všech pacientů byly lokálně testovány za účelem stanovení stavu inzerčních mutací v exonu 20 genu EGFR pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 46 % pacientů a/nebo pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 41 % pacientů; u 4 % pacientů nebyla metoda testování specifikovaná. Pacienti s neléčenými mozgovými metastázami nebo s anamnézouILD vyžadující léčbu steroidy s prodlouženým účinkem nebo jinými imunosupresivy v posledních 2 letech nebyli do této studie zařazeni. Rybrevant byl podáván intravenózně v dávce 1 050 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 80 kg nebo v dávce 1 400 mg u pacientů ≥ 80 kg jednou týdně po dobu 4 týdnů, pak každé 2 týdny počínaje týdnem 5 do ztráty klinického přínosu nebo do nepříjemné toxicity. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl zkušejícím hodnocený celkový výskyt odpovědi (ORR), definovaný jako potvrzená kompletní odpověď (CR – complete response) nebo částečná odpověď (PR – partial response) na základě RECIST v1.1. Primární cílový parametr byl navíc hodnocen nezávislou centrální revizní komisí (BICR). Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi (DOR).

Medián věku byl 62 let (rozmezí: 36-84) let, z toho 41 % pacientů ≥ 65 let; 61 % tvořily ženy, 52 % Asiaté a 37 % běloši. Medián počtu předchozích terapií byl 2 (rozmezí: 1 až 7 terapií). Na začátku léčby mělo 29 % pacientů výkonnostní stav 0 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a 70 % pacientů mělo výkonnostní stav 1 podle ECOG; 57 % pacientů nikdy nekouřilo; 100 % pacientů mělo karcinom ve stadiu IV a 25 % pacientů bylo v minulosti léčeno pro mozkové metastázy. Inzerce v exonu 20 genu EGFR byly pozorovány na 8 různých místech; nejčastěji byly inzerce pozorovány na pozicích A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) a N771 (11 %).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 11.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti ve studii CHRYSALIS

	Hodnocení zkoušejícího (n = 114)
Celkový výskyt odpovědi^{a,b} (95% CI)	37 % (28 %; 46 %)
Úplná odpověď	0 %
Částečná odpověď	37 %
Trvání odpovědi	
Medián ^c (95% CI), měsíce	12,5 (6,5; 16,1)
Pacienti s DOR ≥ 6 měsíců	64 %

CI = Interval spolehlivosti

^a Potvrzená odpověď

^b Výsledky ORR a DOR hodnocené zkoušejícím byly konzistentní s výsledky hlášenými podle hodnocení BICR; ORR podle hodnocení BICR bylo 43 % (34 %, 53 %), s 3% výskytem CR a 40% výskytem PR, medián DOR podle hodnocení BICR byl 10,8 měsíce (95% CI: 6,9; 15,0), přičemž pacientů s DOR ≥ 6 měsíců dle hodnocení BICR bylo 55 %.

^c Na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

Protinádorová aktivita byla pozorována u všech studovaných subtypů mutací.

Starší osoby

Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly v účinnosti pozorovány žádné celkové rozdíly.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rybrevant u všech podskupin pediatrické populace s nemalobuněčným karcinomem plic (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na základě údajů z používání přípravku Rybrevant v monoterapii se plocha vymezená křivkou koncentrace vs. čas ($AUC_{\text{týden 1}}$) u amivantamabu úměrně zvyšuje v rozmezí dávek od 350 do 1 750 mg.

Na základě simulací v rámci populačního farmakokinetického modelu byla $AUC_{\text{týden 1}}$ přibližně 2,8krát vyšší po páté dávce při dávkovacím režimu každé 2 týdny a 2,6krát vyšší po čtvrté dávce při dávkovacím režimu každé 3 týdny. Rovnovážných koncentrací amivantamabu se jak v dávkovacím režimu každé 3 týdny, tak v dávkovacím režimu každé 2 týdny dosáhlo v týdnu 13, přičemž systémová akumulace byla 1,9násobná.

Distribuce

Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů amivantamabu v populační farmakokinetické analýze je po podání doporučené dávky přípravku Rybrevant geometrický průměr celkového distribučního objemu (CV%) 5,12 (27,8 %) litru.

Eliminace

Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů amivantamabu v populační farmakokinetické analýze je geometrický průměr (CV%) lineární clearance (CL) a terminálního poločasu souvisejícího s lineární clearance 0,266 (30,4 %) l/den, respektive 13,7 (31,9 %) dne.

Zvláštní skupiny obyvatel

Starší osoby

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice amivantamabu v závislosti na věku (27-87 let).

Porucha funkce ledvin

Nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku amivantamabu u pacientů s lehkou ($60 \leq \text{clearance kreatininu [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$) a středně těžkou ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin. Vliv těžké poruchy funkce ledvin ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$) na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

Porucha funkce jater

Je nepravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly vliv na eliminaci amivantamabu, protože molekuly na bázi IgG1, jako je amivantamab, nejsou metabolizovány jaterními cestami.

Na základě lehké poruchy funkce jater nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku amivantamabu [(celkový bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN) nebo (ULN $<$ celkový bilirubin \leq 1,5x ULN)]. Účinek středně těžké (celkový bilirubin 1,5 až 3 násobek ULN) a těžké (celkový bilirubin $>$ 3x ULN) poruchy funkce jater na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku Rybrevant u dětských pacientů nebyla zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka

Kancerogenita a mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by prokázaly kancerogenní potenciál amivantamabu. Běžné studie genotoxicity a kancerogenity nejsou obecně použitelné pro biologická léčiva, protože velké proteiny nemohou pronikat do buněk a nemohou interagovat s DNA nebo chromozomálním materiálem.

Reprodukční toxikologie

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily účinky na reprodukci a vývoj plodu; na základě mechanismu účinku však může amivantamab způsobit poškození plodu nebo vývojové anomálie. Jak se uvádí v literatuře, snížení, odstranění nebo narušení signalizace EGFR u embrya nebo matky může zabránit implantaci, způsobit ztrátu embrya během různých fází gestace (vlivem na vývoj placenty), způsobit vývojové anomálie u více orgánů nebo předčasné úmrtí přeživších plodů. Podobně vyřazení MET nebo jeho ligandu hepatocytárního růstového faktoru (HGF) bylo embryonálně letální v důsledku závažných defektů ve vývoji placenty a plody vykazovaly defekty ve vývoji svalů v mnoha orgánech. Je známo, že lidský IgG1 prochází placentou, a proto může být amivantamab přenesen z matky na vyvíjející se plod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 10 hodin při teplotě 15 °C až 25 °C při pokojovém světle. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

7 ml koncentrátu ve skleněné injekční lahvičce třídy 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým krytem s odtrhovacím víčkem obsahující 350 mg amivantamabu. Velikost balení 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravte roztok pro intravenózní infuzi aseptickou technikou následujícím způsobem:

Příprava

- Určete požadovanou dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Rybrevant na základě výchozí tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2). Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg amivantamabu.

- Při podávání každé 2 týdny dostávají pacienti s tělesnou hmotností < 80 kg 1 050 mg a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 kg 1 400 mg jednou týdně, celkem 4 dávky, poté počínaje 5. týdnem každé 2 týdny.
- Při podávání každé 3 týdny dostávají pacienti s tělesnou hmotností < 80 kg 1 400 mg jednou týdně, celkem 4 dávky, poté počínaje 7. týdnem každé 3 týdny 1 750 mg, a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 kg 1 750 mg jednou týdně, celkem 4 dávky, pak počínaje 7. týdnem každé 3 týdny 2 100 mg.
- Zkontrolujte, zda je roztok přípravku Rybrevant bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte, pokud dojde ke změně barvy nebo jsou patrné viditelné částice.
- Z infuzního vaku o objemu 250 ml obsahujícího 5% roztok glukózy nebo injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) odeberte a poté zlikvidujte odpovídající objem přidávaného roztoku přípravku Rybrevant (za každou injekční lahvičku zlikvidujte 7 ml ředícího roztoku). Infuzní vaky musí být vyrobeny z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP), polyethylenu (PE) nebo směsi polyolefinů (PP+PE).
- Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 7 ml přípravku Rybrevant a poté jej přidejte do infuzního vaku. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml přeplnění, aby byl zajištěn dostatečný extrahovatelný objem. Konečný objem infuzního vaku má být 250 ml. Nepoužitou část, která zůstala v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Opatrně vak obraťte, aby se roztok promíchal. Vakem netřepejte.
- Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda roztok neobsahuje částice a zda nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud dojde ke změně barvy nebo se objeví viditelné částice.

Podávání

- Zředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzního setu vybaveného regulátorem průtoku a s vloženým sterilním nepyrogeenním polyethersulfonovým (PES) filtrem s nízkou vazbou bílkovin (velikost pórů 0,22 nebo 0,2 mikrometru). Aplikační sety musí být vyrobeny z polyuretanu (PU), polybutadienu (PBD), PVC, PP nebo PE.
- Podávací souprava s filtrem musí být před zahájením každé infuze přípravku Rybrevant naplněna buď 5% roztokem glukózy, nebo 0,9% roztokem chloridu sodného.
- Nepodávejte přípravek Rybrevant současně v jedné intravenózní lince s jinými přípravky.
- Naředěný roztok má být podán během 10 hodin (včetně doby infuze) při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a v pokojovém světle.
- S ohledem na frekvenci reakcí souvisejících s infuzí (IRR) při první dávce se má amivantamab v 1. a ve 2. týdnu podávat infuzí do periferní žíly; infuze centrálním katetrem lze podávat v následujících týdnech, kdy je riziko IRR nižší. Viz rychlosti podávání infuze v bodě 4.2.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek, který nebyl podán během 10 hodin, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1594/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 11. září 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

08/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.