

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rybrewant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg amiwantamabu.  
Jedna fiolka 7 ml zawiera 350 mg amiwantamabu.

Amiwantamab jest to w pełni ludzkie przeciwciało dwuswoiste na bazie immunoglobuliny G1 (IgG1) przeciwko receptorom naskórkowego czynnika wzrostu (EGF) i przejścia mezenchymalno-nabłonkowego (MET) wytwarzane w hodowli komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego – CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.  
Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,7 i osmolalności około 310 mOsm/kg.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Rybrewant jest wskazany:

- w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).
- w monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem leczniczym Rybrewant powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Rybrewant powinien być podawany przez wykwalifikowany personel medyczny z dostępem do odpowiedniego zaplecza medycznego, potrzebnego do opanowania reakcji związanych z infuzją w przypadku ich wystąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rybrewant należy określić dodatni status mutacji insercyjnej w eksonie 20 genu kodującego EGFR z próbki tkanki guza lub osocza, za pomocą zwalidowanej metody badawczej. Jeśli w próbce osocza nie wykryto mutacji, należy zbadać tkankę guza, o ile jest ona dostępna w wystarczającej ilości i jakości, ze względu na możliwość uzyskania fałszywie ujemnych wyników przy użyciu testu osoczowego (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Należy stosować premedykację w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją podczas podawania produktu Rybrevant (patrz „Modyfikacje dawki” oraz „Zalecane jednocześnie stosowane produkty lecznicze” poniżej).

*Co 3 tygodnie*

Zalecane dawki produktu Rybrevant, stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem, przedstawiono w tabeli 1 (patrz poniżej „Szybkość infuzji” i tabela 5).

**Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu Rybrevant co 3 tygodnie**

Masa ciała na początku leczenia <sup>a</sup>	Dawka produktu Rybrevant	Harmonogram	Liczba fiolek
Mniejsza niż 80 kg	1400 mg	Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. • Tydzień 1. - infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. • Tygodnie od 2. do 4. - infuzja w dniu 1.	4
	1750 mg	Co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia	5
Większa lub równa 80 kg	1750 mg	Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. • Tydzień 1. - infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. • Tygodnie od 2. do 4. - infuzja w dniu 1.	5
	2100 mg	Co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia	6

<sup>a</sup> Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku późniejszych zmian masy ciała.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem, Rybrevant należy podawać po karboplatinie i pemetrekseście w następującej kolejności: pemetrekseście, karboplatinie, a następnie Rybrevant. Patrz punkt 5.1 oraz druki informacyjne wytwórcy dotyczące dawkowania karboplatyny i pemetreksedu.

*Co 2 tygodnie*

Zalecane dawki produktu leczniczego Rybrevant w monoterapii przedstawiono w tabeli 2 (patrz poniżej „Szybkość infuzji” i tabela 6).

**Tabela 2: Zalecane dawkowanie produktu Rybrevant co 2 tygodnie**

Masa ciała na początku leczenia <sup>a</sup>	Dawka produktu Rybrevant	Harmonogram	Liczba fiolek
Mniejsza niż 80 kg	1050 mg	Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. • Tydzień 1. - infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. • Tygodnie od 2. do 4. - infuzja w dniu 1.	3
		Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia	
Większa lub równa 80 kg	1400 mg	Co tydzień (łącznie 4 dawki) od tygodnia 1. do 4. • Tydzień 1. – infuzja podzielona na dzień 1. i dzień 2. • Tygodnie od 2. Do 4. – infuzja w dniu 1.	4
		Co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia	

<sup>a</sup> Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku późniejszych zmian masy ciała.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia zaplanowanej dawki, dawkę należy podać możliwie najszybciej oraz należy dostosować odpowiednio schemat dawkowania, utrzymując odstępy między dawkami.

Modyfikacje dawki

Dawkowanie należy przerwać w przypadku działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia  $\leq 1$ . lub wyjściowego. Jeżeli przerwa wynosi 7 dni lub mniej, należy wznowić dawkowanie dotychczasową dawką. Jeżeli przerwa jest dłuższa niż 7 dni, zaleca się ponowne rozpoczęcie dawkowania ze zmniejszoną dawką, jak podano w tabeli 3. Należy również zapoznać się ze szczegółowymi modyfikacjami dawek wymienionymi poniżej w tabeli 3, w przypadku określonych działań niepożądanych.

**Tabela 3. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych**

Dawka*	Dawka po pierwszym przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego	Dawka po drugim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego	Dawka po trzecim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego
1050 mg	700 mg	350 mg	Przerwać podawanie produktu Rybrevant
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100mg	1750 mg	1400 mg	

\* Dawka, przy której wystąpiło działanie niepożądane

Reakcje związane z infuzją (ang. infusion-related reactions, IRR)

Należy przerwać infuzję po zaobserwowaniu pierwszego objawu reakcji związanej z infuzją. Należy podawać dodatkowe, wspomagające produkty lecznicze (np. dodatkowe glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i przeciwwymiotne) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4).

- Stopień 1–3 (lekki–ciężki): Po ustąpieniu objawów wznowić infuzję z szybkością wynoszącą 50% poprzedniej. Jeżeli nie wystąpią dodatkowe objawy, można zwiększyć szybkość do zalecanej szybkości infuzji (patrz tabele 5 i 6). Jednocześnie stosowane produkty lecznicze należy podawać przy następnej dawce (w tym deksametazon (20 mg) lub jego odpowiednik) (patrz tabela 4).
- Nawracający stopień 3. lub stopień 4. (zagrożający życiu): Trwale odstawić produkt Rybrevant.

Zaburzenia skóry i paznokci

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 1.-2., należy rozpocząć leczenie objawowe; jeśli po 2 tygodniach nie nastąpi poprawa utrzymującej się wysypki stopnia 2., należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz Tabela 3). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 3., należy rozpocząć leczenie objawowe i rozważyć przerwanie podawania produktu Rybrevant, aż do momentu poprawy stanu związanego z tym działaniem niepożądanym.

Po złagodzeniu reakcji ze strony skóry lub paznokci do stopnia  $\leq 2$ ., należy wznowić podawanie produktu Rybrevant w zmniejszonej dawce. Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja skórna stopnia 4., należy przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Rybrevant (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

Należy wstrzymać stosowanie produktu Rybrevant w przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD (zapalenie płuc). Jeżeli u pacjenta zostanie potwierdzona ILD lub działania niepożądane podobne do ILD (np. zapalenie płuc), należy przerwać na stałe podawanie produktu Rybrevant (patrz punkt 4.4).

Zalecane jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Przed przystąpieniem do infuzji (tydzień 1., dni 1. i 2.), należy podawać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (patrz tabela 4). W przypadku kolejnych dawek konieczne jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Glikokortykosteroidy należy również ponownie włączyć po dłuższych przerwach w dawkowaniu. W razie konieczności należy podawać leki przeciwwymiotne.

**Tabela 4. Schemat dawkowania premedykacji**

Premedykacja	Dawka	Droga podawania	Zalecane okno dawkowania przed podaniem produktu Rybrevant
<b>Lek przeciwhistaminowy*</b>	Difenhydramina (25 do 50 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
<b>Lek przeciwgorączkowy*</b>	Paracetamol/acetaminofen (650 do 1000 mg)	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
<b>Glikokortykosteroid‡</b>	Deksametazon (20 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	45 do 60 minut
<b>Glikokortykosteroid<sup>+</sup></b>	Deksametazon (10 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	45 do 60 minut

\* Wymagany przy wszystkich dawkach.

‡ Wymagany przy dawce początkowej (tydzień 1., dzień 1.) lub przy następnej dawce w przypadku IRR

+ Wymagane przy drugiej dawce (tydzień 1, dzień 2); opcjonalny w przypadku kolejnych dawek.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Dzieci i młodzież

Stosowanie amiwantamabu w populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca nie jest odpowiednie.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań stosowania amiwantamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) nie stwierdzono konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wymagana jest ostrożność, ponieważ amiwantamab nie był badany w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2). W przypadku rozpoczęcia leczenia, należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i modyfikować dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań stosowania amiwantamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) nie stwierdzono konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wymagana jest ostrożność, ponieważ amiwantamab nie był badany w tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2). W przypadku rozpoczęcia leczenia, należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i modyfikować dawkę zgodnie z powyższymi zaleceniami.

#### Sposób podawania

Rybrevant jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w infuzji dożylniej po rozcieńczeniu w sterylnym 5% roztworze glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Rybrevant musi być podawany za pomocą zestawu z filtrem.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

#### Szybkości infuzji

Po rozcieńczeniu infuzję należy podawać dożylnie zgodnie z szybkościami infuzji podanymi w tabeli 5 i 6 poniżej. Ze względu na częstość występowania reakcji związanych z infuzją przy pierwszej dawce, amiwantamab w tygodniach 1 i 2 należy podawać do żyły obwodowej; infuzję przez dożylnie dożycie centralne można stosować w kolejnych tygodniach, gdy ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją jest mniejsze (patrz punkt 6.6). Zalecane jest przygotowanie pierwszej dawki

możliwie najbliżej czasu podania, aby zwiększyć do maksimum prawdopodobieństwo ukończenia infuzji w przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją.

**Tabela 5: Szybkości infuzji produktu Rybrevant podawanego co 3 tygodnie**

<b>Masa ciała poniżej 80 kg</b>			
<b>Tydzień</b>	<b>Dawka (na worek 250 ml)</b>	<b>Początkowa szybkość infuzji</b>	<b>Późniejsza szybkość infuzji<sup>†</sup></b>
<b>Tydzień 1. (infuzja z dawką podzieloną)</b>			
Tydzień 1. <i>Dzień 1.</i>	350 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 1. <i>Dzień 2.</i>	1050 mg	33 ml/godz.	50 ml/godz.
<b>Tydzień 2.</b>	1400 mg	65 ml/godz.	
<b>Tydzień 3.</b>	1400 mg	85 ml/godz.	
<b>Tydzień 4.</b>	1400 mg	125 ml/godz.	
<b>Kolejne tygodnie*</b>	1750 mg	125 ml/godz.	
<b>Masa ciała większa lub równa 80 kg</b>			
<b>Tydzień</b>	<b>Dawka (na worek 250 ml)</b>	<b>Początkowa szybkość infuzji</b>	<b>Późniejsza szybkość infuzji<sup>†</sup></b>
<b>Tydzień 1. (infuzja z dawką podzieloną)</b>			
Tydzień 1. <i>Dzień 1.</i>	350 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 1. <i>Dzień 2.</i>	1400 mg	25 ml/godz.	50 ml/godz.
<b>Tydzień 2.</b>	1750 mg	65 ml/godz.	
<b>Tydzień 3.</b>	1750 mg	85 ml/godz.	
<b>Tydzień 4.</b>	1750 mg	125 ml/godz.	
<b>Kolejne tygodnie*</b>	2100 mg	125 ml/godz.	

\* Począwszy od 7. tygodnia pacjenci otrzymują dawkę co 3 tygodnie.

† Zwiększyć początkową szybkość infuzji do późniejszej szybkości infuzji po 2 godzinach w przypadku braku reakcji związanych z infuzją.

**Tabela 6. Szybkości infuzji produktu Rybrevant podawanego co 2 tygodnie**

<b>Masa ciała poniżej 80 kg</b>			
<b>Tydzień</b>	<b>Dawka (na worek 250 ml)</b>	<b>Początkowa szybkość infuzji</b>	<b>Późniejsza szybkość infuzji<sup>‡</sup></b>
<b>Tydzień 1 (infuzja z dawką podzieloną)</b>			
Tydzień 1., <i>dzień 1.</i>	350 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 1., <i>dzień 2.</i>	700 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
<b>Tydzień 2.</b>	1050 mg	85 ml/godz.	
<b>Kolejne tygodnie*</b>	1050 mg	125 ml/godz.	
<b>Masa ciała większa lub równa 80 kg</b>			
<b>Tydzień</b>	<b>Dawka (na worek 250 ml)</b>	<b>Początkowa szybkość infuzji</b>	<b>Późniejsza szybkość infuzji<sup>‡</sup></b>
<b>Tydzień 1. (infuzja z dawką podzieloną)</b>			
Tydzień 1., <i>dzień 1.</i>	350 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 1., <i>dzień 2.</i>	1050 mg	35 ml/godz.	50 ml/godz.
<b>Tydzień 2.</b>	1400 mg	65 ml/godz.	
<b>Tydzień 3.</b>	1400 mg	85 ml/godz.	
<b>Kolejne tygodnie*</b>	1400 mg	125 ml/godz.	

\* Po tygodniu 5. dawka podawana jest pacjentom co 2 tygodnie.

‡ Należy zwiększyć początkową szybkość infuzji do późniejszej szybkości infuzji po 2 godzinach w przypadku braku reakcji związanych z infuzją.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Identyfikowalność

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

#### Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych amiwantamabem często występują reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8).

Przed przystąpieniem do początkowej infuzji (tydzień 1.) należy podawać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją. W przypadku kolejnych dawek, wymagane jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Początkowa infuzja powinna zostać podana w dawkach podzielonych w tygodniu 1. (dni 1. i 2.).

Terapię pacjentów należy prowadzić w warunkach z odpowiednim wsparciem medycznym do leczenia reakcji związanych z infuzją. Infuzje należy przerywać po zaobserwowaniu pierwszego objawu reakcji związanych z infuzją, niezależnie od ich ciężkości, a następnie podać poinfuzyjne produkty lecznicze, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po ustąpieniu objawów należy wznowić infuzję z szybkością wynoszącą 50% poprzedniej. W przypadku nawracających reakcji związanych z infuzją stopnia 3. lub stopnia 4., należy na stałe przerwać podawanie produktu Rybrevant (patrz punkt 4.2).

#### Choroba śródmiąższowa płuc

U pacjentów leczonych amiwantamabem zgłaszano chorobę śródmiąższową płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) lub działania niepożądane, podobne do ILD (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czy u pacjentów występują objawy wskazujące na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc (np. duszność, kaszel, gorączka). W razie wystąpienia objawów, należy przerwać leczenie produktem Rybrevant do czasu ich zbadania. Należy ocenić podejrzenie choroby śródmiąższowej płuc (ILD) lub działań niepożądanych podobnych do ILD i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy trwale odstawić produkt Rybrevant u pacjentów z potwierdzoną chorobą śródmiąższową płuc lub działaniami niepożądanymi podobnymi do ILD (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia skóry i paznokci

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły takie objawy, jak wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i sucha skóra (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby w trakcie leczenia produktem Rybrevant oraz 2 miesiące po jego zakończeniu ograniczyli ekspozycję na słońce. Zalecana jest odzież ochronna i stosowanie kremów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum UVA/UVB. Do suchych obszarów skóry zalecany jest bezalkoholowy emolient w kremie. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych należy podawać kortykosteroidy miejscowe oraz antybiotyki miejscowe i (lub) doustne. W przypadku wystąpienia działań stopnia 3. lub źle tolerowanych działań stopnia 2., należy również podawać ogólnoustrojowe antybiotyki i doustne steroidy. Pacjentów, u których wystąpiła ciężka wysypka o nietypowym wyglądzie lub rozmieszczeniu, a także w przypadku braku poprawy w ciągu 2 tygodni, należy skierować niezwłocznie do dermatologa. W zależności od nasilenia objawów, należy zmniejszyć dawkę produktu Rybrevant albo tymczasowo lub na stałe przerwać jego podawanie (patrz punkt 4.2).

Zgłaszano wystąpienie toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN). W przypadku potwierdzenia wystąpienia TEN należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

### Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (patrz punkt 4.8). Pacjentów, u których wystąpiły nasilające się objawy zaburzeń dotyczących oczu, należy niezwłocznie skierować do okulisty; powinni oni też przerwać stosowanie soczewek kontaktowych aż do oceny objawów. Informacje dotyczące modyfikacji dawki w razie wystąpienia zaburzeń oka stopnia 3. lub 4., patrz punkt 4.2.

### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Ten produkt leczniczy może być rozcieńczony w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jest mało prawdopodobne, aby w przypadku amiwantamabu, który jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, główne drogi eliminacji obejmowały wydalanie przez nerki i metabolizm niezmienionego amiwantamabu za pomocą enzymów wątrobowych. W związku z tym nie przewiduje się, aby zmiany w enzymach metabolizujących leki wpływały na eliminację amiwantamabu. Ze względu na wysokie powinowactwo amiwantamabu do unikalnego epitopu na EGFR i MET nie przewiduje się, aby wpływał on na enzymy metabolizujące leki.

### Szczepionki

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionek u pacjentów przyjmujących amiwantamab. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe lub żywe atenuowane drobnoustroje podczas przyjmowania przez pacjentów amiwantamabu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia amiwantamabem oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

### Ciąża

Brak danych u ludzi określających ryzyko stosowania amiwantamabu w czasie ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na reprodukcję zwierząt, aby uzyskać informacje na temat zagrożeń związanych z przyjmowaniem leku. Podawanie ciężarnym zwierzętom cząsteczek inhibitorów EGFR oraz MET skutkowało zwiększoną częstością występowania upośledzenia rozwoju zarodkowo-płodowego, śmiertelności zarodków i utraty ciąży. Z tego względu, na podstawie mechanizmu działania oraz obserwacji modeli zwierzęcych można stwierdzić, że amiwantamab może powodować uszkodzenie płodu w przypadku podawania go kobietom w ciąży. Nie należy podawać amiwantamabu w czasie ciąży, o ile korzyści z leczenia pacjentki nie zostaną uznane za przewyższające ewentualne ryzyko dla płodu. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować o ewentualnym ryzyku dla płodu (patrz punkt 5.3).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amiwantamab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po urodzeniu, a wkrótce potem ich stężenie zmniejsza się do małego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie tuż po urodzeniu, chociaż IgG prawdopodobnie ulegają rozkładowi w przewodzie pokarmowym dziecka karmionego piersią i nie są wchłaniane. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać/wstrzymać leczenie amiwantamabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.



Płodność

Brak danych dotyczących wpływu amiwantamabu na płodność u ludzi. Wpływ na płodność samców i samic nie był oceniany w badaniach na zwierzętach.

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Rybrevant może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zapoznać się z punktem 4.8 (np. zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia). Jeżeli u pacjentów wystąpią objawy związane z leczeniem, w tym działania niepożądane związane ze wzrokiem, mające wpływ na ich zdolność do koncentracji i reagowania, zaleca się, aby osoby te nie prowadziły pojazdów ani nie obsługiwały maszyn, dopóki te działania nie ustąpią.

**4.8 Działania niepożądane**Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zestawie danych uzyskanych podczas stosowania amiwantamabu w monoterapii (N=380), Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia były: wysypka (76%), reakcje związane z infuzją (67%), toksyczne działanie na paznokcie (47%), hipoalbuminemia (31%), obrzęk (26%), zmęczenie (26%), zapalenie jamy ustnej (24%), nudności (23%) i zaparcia (23%). Ciężkie działania niepożądane to: ILD (1,3%), reakcje związane z infuzją (1,1%) oraz wysypka (1,1%). U trzech procent pacjentów przerwano podawanie produktu Rybrevant ze względu na działania niepożądane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia, były: reakcje związane z infuzją (1,1%), ILD (0,5%) oraz toksyczne działanie na paznokcie (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących amiwantamab w monoterapii, przedstawiono w tabeli 7.

Dane odzwierciedlają ekspozycję na amiwantamab u 380 pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1 050 mg (u pacjentów o masie <80 kg) lub 1 400 mg (u pacjentów o masie ≥80 kg). Mediana ekspozycji na amiwantamab wynosiła 4,1 miesiące (zakres: od 0,0 do 39,7 miesięcy).

Działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych wymieniono poniżej według częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

**Tabela 7. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących amiwantamab w monoterapii**

Klasyfikacja organów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdego stopnia (%)	Stopień 3.-4. (%)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
hipoalbuminemia* (patrz punkt 5.1)	Bardzo często	31	2 <sup>†</sup>
zmniejszony apetyt		16	0,5 <sup>†</sup>
hipokalcemia		10	0,3 <sup>†</sup>
hipokaliemia	Często	9	2
hipomagnezemia		8	0
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
zawroty głowy*	Bardzo często	13	0,3 <sup>†</sup>

<b>Zaburzenia oka</b>			
zaburzenia widzenia*	Często	3	0
wzrost rzęs*		1	0
inne zaburzenia oka*		6	0
zapalenie rogówki	Niezbyst często	0,5	0
zapalenie błony naczyniowej		0,3	0
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
choroba śródmiąższowa płuc*	Często	3	0,5 <sup>†</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
biegunka	Bardzo często	11	2 <sup>†</sup>
zapalenie jamy ustnej*		24	0,5 <sup>†</sup>
nudności		23	0,5 <sup>†</sup>
zaparcia		23	0
wymioty		12	0,5 <sup>†</sup>
ból brzucha*	Często	9	0,8 <sup>†</sup>
guzki krwawnicze odbytu		3,7	0
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	15	2
zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		13	1
zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi		12	0,5 <sup>†</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
wysypka*	Bardzo często	76	3 <sup>†</sup>
toksyczne działanie na paznokcie*		47	2 <sup>†</sup>
sucha skóra*		19	0
świąd		18	0
toksyczna rozplywna martwica naskórka	Niezbyst często	0,3	0,3 <sup>†</sup>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
bóle mięśniowe	Bardzo często	11	0,3 <sup>†</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
obrzęk*	Bardzo często	26	0,8 <sup>†</sup>
zmęczenie*		26	0,8 <sup>†</sup>
gorączka		11	0
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>			
reakcja związana z infuzją	Bardzo często	67	2

\* Terminy zbiorcze

† Tylko zdarzenia stopnia 3

**Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

W zestawie danych uzyskanych podczas stosowania amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (N=151), najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni były: wysypka (90%), toksyczne działanie na paznokcie (62%), zapalenie jamy ustnej (43%), reakcje związane z infuzją (42%), hipoalbuminemia (41%), obrzęk (40%), zaparcia (40%), nudności (36%), zmniejszenie apetytu (36%), zmęczenie (34%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (33%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (31%), biegunka (21%), wymioty (21%) i hipokaliemia (21%). Ciężkie działania niepożądane to: wysypka (4,6%), ILD (2,6%), hipokaliemia (2,0%) i wymioty (2,0%). Pięć procent pacjentów przerwało leczenie produktem Rybrevant z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były ILD (2,6%), wysypka (2,0%), toksyczne działanie na paznokcie (2,0%) i IRR (0,7%).

Tabela 8 podsumowuje działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących amiwantamab w skojarzeniu z chemioterapią.

Dane odzwierciedlają ekspozycję na amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem u 151 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1400 mg (pacjenci o masie ciała <80 kg) lub 1750 mg (pacjenci o masie ciała ≥80 kg) co tydzień przez 4 tygodnie. Począwszy od 7. tygodnia, pacjenci otrzymywali amiwantamab w dawce 1750 mg (pacjenci o masie ciała <80 kg) lub 2100 mg (pacjenci o masie ciała ≥80 kg) co 3 tygodnie. Mediana ekspozycji na amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem wynosiła 9,7 miesięcy (zakres: od 0,0 do 26,9 miesięcy).

Działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych wymieniono poniżej według częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

**Tabela 8: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących amiwantamab w skojarzeniu z karboplatiną i pemetrekselem**

Klasyfikacja organów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdego stopnia (%)	Stopień 3.-4. (%)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
hipoalbuminemia*	Bardzo często	41	4,0
zmniejszony apetyt		36	2,6
hipokaliemia		21	8,6
hipomagnezemia		15	2,0
hipokalcemia		13	1,3
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
zawroty głowy*	Często	9,9	0
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*	Bardzo często	16	3,3
<b>Zaburzenia oka</b>			
inne zaburzenia oka*	Często	7,3	0
zaburzenia widzenia*		1,3	0
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
choroba śródmiąższowa płuc*	Często	2,6	2,6
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
zapalenie jamy ustnej*	Bardzo często	43	4,0
zaparcia		40	0
nudności		36	0,7
wymioty		21	3,3
biegunka		21	3,3
guzki krwawnicze odbytu		12	1,3
ból brzucha*		11	0,7
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	33	4,0
zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		31	0,7
zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi		13	0,7
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
wysypka*	Bardzo często	90	19
toksyczne działanie na paznokcie*		62	6,6
sucha skóra*		17	0
świąd	Często	6,6	0

<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
bóle mięśniowe	Często	5,3	1,3
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
obrzęk*	Bardzo często	40	1,3
zmęczenie*		34	6,0
gorączka		16	0
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>			
reakcja związana z infuzją	Bardzo często	42	1,3

\* Terminy zbiorcze

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych amiwantamabem w monoterapii, reakcje związane z infuzją wystąpiły u 67% pacjentów. Dziewięćdziesiąt osiem procent reakcji związanych z infuzją było stopnia 1.–2.

Dziewięćdziesiąt dziewięć procent tych reakcji wystąpiło przy pierwszej infuzji, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 60 minut, a większość z nich wystąpiła w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji. Najczęstsze oznaki i objawy obejmowały dreszcze, duszność, nudności, zaczerwienienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej i wymioty (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem reakcje związane z infuzją wystąpiły u 42% pacjentów. Ponad 98% reakcji IRR było stopnia 1-2. Większość reakcji IRR wystąpiła podczas pierwszej infuzji z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 60 minut (zakres 0-7 godzin), a większość wystąpiła w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji.

Sporadycznie IRR może wystąpić przy ponownym rozpoczęciu podawania amiwantamabu po dłuższych przerwach w podawaniu wynoszących więcej niż 6 tygodni.

#### Choroba śródmiąższowa płuc

Podczas stosowania amiwantamabu lub innych inhibitorów EGFR zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ILD) oraz działań niepożądanych, podobnych do tych w jej przebiegu. Chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc zgłoszono u 2,6% pacjentów leczonych amiwantamabem w monoterapii i u 2,6% pacjentów leczonych amiwantamabem w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem. Pacjenci z ILD w wywiadzie, polekową ILD, popromiennym zapaleniem płuc, wymagającym leczenia steroidowego lub z jakimikolwiek dowodami wskazującymi na aktywną ILD, zostali wykluczeni z badania klinicznego (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia skóry i paznokci

U 86% pacjentów leczonych amiwantamabem w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem wystąpiła wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i sucha skóra. Większość przypadków było stopnia 1. lub 2., z wystąpieniem wysypki stopnia 3. u 8% pacjentów. Wysypka prowadząca do zaprzestania podawania amiwantamabu wystąpiła u 0,9% pacjentów. Wysypka zazwyczaj występowała w trakcie pierwszych 4 tygodni terapii, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 14 dni. U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły toksyczne działania na paznokcie. Większość zdarzeń było stopnia 1. lub 2., z wystąpieniem toksycznych działań na paznokcie stopnia 3. u 3,2% pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia oka

U 9% pacjentów leczonych amiwantamabem w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksesem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (0,4%). Inne zgłoszone działania niepożądane to: wzrost rzęs, zaburzenia widzenia oraz inne zaburzenia oka. Wszystkie zdarzenia były stopnia 1.–2. (patrz punkt 4.4).

### Inne szczególne grupy pacjentów

#### Osoby w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amiwantamabu u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (patrz punkt 5.1). Zasadniczo nie obserwowano różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania między pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat i pacjentami w wieku  $< 65$  lat.

#### Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności. W badaniach klinicznych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, leczonych amiwantamabem, u 3 z 663 (0,5%) uczestników, którzy byli leczeni produktem Rybrevant i których można było ocenić pod kątem obecności przeciwciał przeciwleukowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA), uzyskano dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciw amiwantamabowi. Nie było żadnych dowodów wskazujących na zmianę farmakokinetyki, skuteczności czy profilu bezpieczeństwa ze względu na obecność przeciwciał przeciw amiwantamabowi.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniu w klinicznym, w którym pacjenci otrzymywali dawki do 2100 mg, podawane dożylnie, nie określono maksymalnej tolerowanej dawki. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania amiwantamabu. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem Rybrevant, monitorować pacjenta pod kątem wszelkich objawów podmiotowych lub przedmiotowych zdarzeń niepożądanych i natychmiast zastosować odpowiednie ogólne środki wspomagające, do czasu zmniejszenia lub ustąpienia toksyczności klinicznej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FX18

#### Mechanizm działania

Amiwantamab to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko EGFR-MET, o niskiej zawartości fukozy, o działaniu ukierunkowującym komórki odpornościowe na guzy z aktywnymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu kodującego EGFR. Amiwantamab wiąże się z domenami zewnątrzkomórkowymi EGFR i MET.

Amiwantamab zakłóca funkcje sygnalizacyjne EGFR i MET poprzez blokowanie wiązania ligandu i wzmocnienie degradacji EGFR i MET, zapobiegając w ten sposób wzrostowi i progresji nowotworu. Obecność EGFR i MET na powierzchni komórek nowotworowych umożliwia również nakierowywanie na te komórki w celu ich zniszczenia przez komórki efektorowe układu

immunologicznego, takie jak komórki NK (ang. *natural killer*) czy makrofagi, odpowiednio, poprzez zależną od przeciwciał cytotoksyczność komórkową (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i mechanizm trogocytozy.

### Działanie farmakodynamiczne

#### Albuminy

Amiwantamab zmniejszał stężenie albumin w surowicy, co jest efektem farmakodynamicznym inhibicji MET, zwykle w trakcie pierwszych 8 tygodni (patrz punkt 4.8); następnie stężenie albumin stabilizowało się na pozostałą część okresu leczenia amiwantamabem.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Wcześniej nieleczony niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z mutacjami insercji eksonu 20 (PAPILLON)

PAPILLON to randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie fazy 3. porównujące leczenie produktem Rybrevant w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem z samą chemioterapią (karboplatyna i pemetreksed) u pacjentów z nieleczonym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi EGFR eksonu 20. Próbkę tkanki guza (92,2%) i (lub) osocza (7,8%) wszystkich 308 pacjentów zostały przebadane lokalnie w celu określenia statusu mutacji insercji EGFR eksonu 20 przy użyciu sekwencjonowania następnej generacji (NGS) u 55,5% pacjentów i (lub) reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) u 44,5% pacjentów. Przeprowadzono również testy centralne przy użyciu testu tkankowego AmoyDx<sup>®</sup> LC10, testu docelowego Thermo Fisher Oncomine Dx i testu osoczonego Guardant 360<sup>®</sup> CDx.

Pacjenci z przerzutami do mózgu podczas badań przesiewowych kwalifikowali się do udziału w badaniu, gdy byli poddani definitywnemu leczeniu, stabilni klinicznie, bezobjawowi i nie otrzymywali kortykosteroidów przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją.

Rybrevant podawano dożylnie w dawce 1400 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 1750 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 3 tygodnie w dawce 1750 mg (pacjentom o masie ciała <80 kg) lub 2100 mg (pacjentom o masie ciała ≥80 kg), począwszy od 7. tygodnia, aż do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Karboplatinę podawano dożylnie w zakresie pola pod krzywą stężenia w czasie 5 mg/ml na minutę raz na 3 tygodnie, przez okres do 12 tygodni. Pemetreksed podawano dożylnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> raz na 3 tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Randomizacja była stratyfikowana według stanu sprawności ECOG (0 lub 1) i wcześniejszych przerzutów do mózgu (tak lub nie). Pacjenci przydzieleni losowo do ramienia z karboplatiną i pemetreksedem, u których potwierdzono progresję choroby, mogli przejść na monoterapię produktem Rybrevant. Łącznie 308 pacjentów przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej Rybrevant w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem (N=153) lub karboplatiną i pemetreksedem (N=155). Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: od 27 do 92 lat), przy czym 39% badanych było w wieku ≥65 lat; 58% stanowiły kobiety; 61% było rasy azjatyckiej, a 36% rasy białej. Wyjściowy stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 0 (35%) lub 1 (64%); 58% nigdy nie paliło tytoniu; 23% miało przerzuty do mózgu w wywiadzie, a 84% miało raka w stadium IV przy początkowej diagnozie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania PAPILLON było PFS, oceniane przez BICR. Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,9 miesiąca (zakres: 0,3 do 27,0).

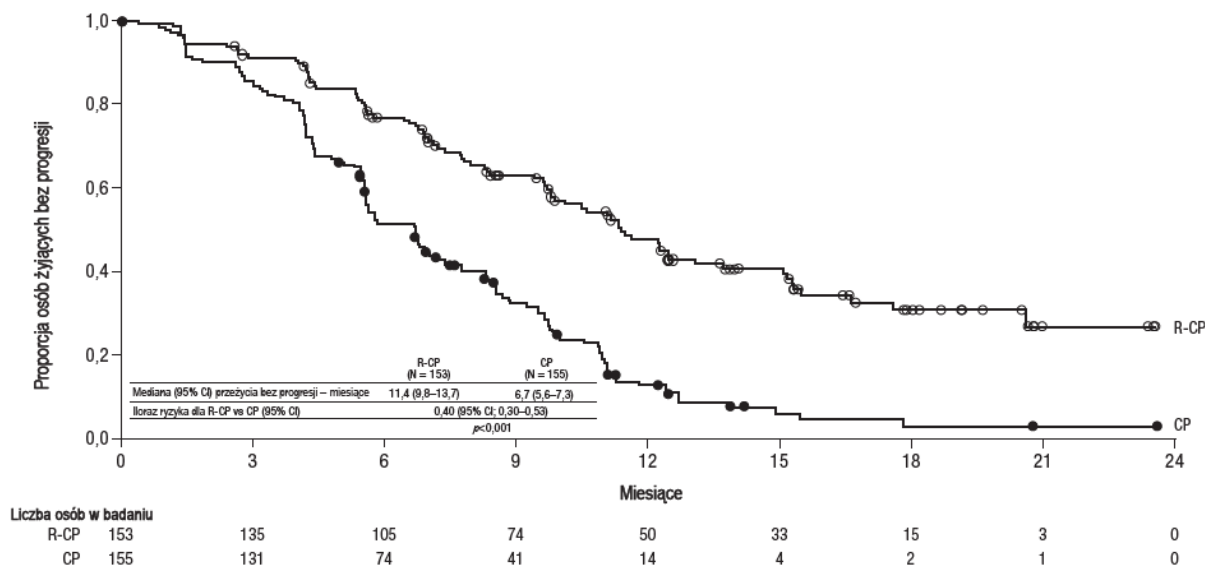
Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 9.

**Tabela 9: Wyniki skuteczności w badaniu PAPILLON**

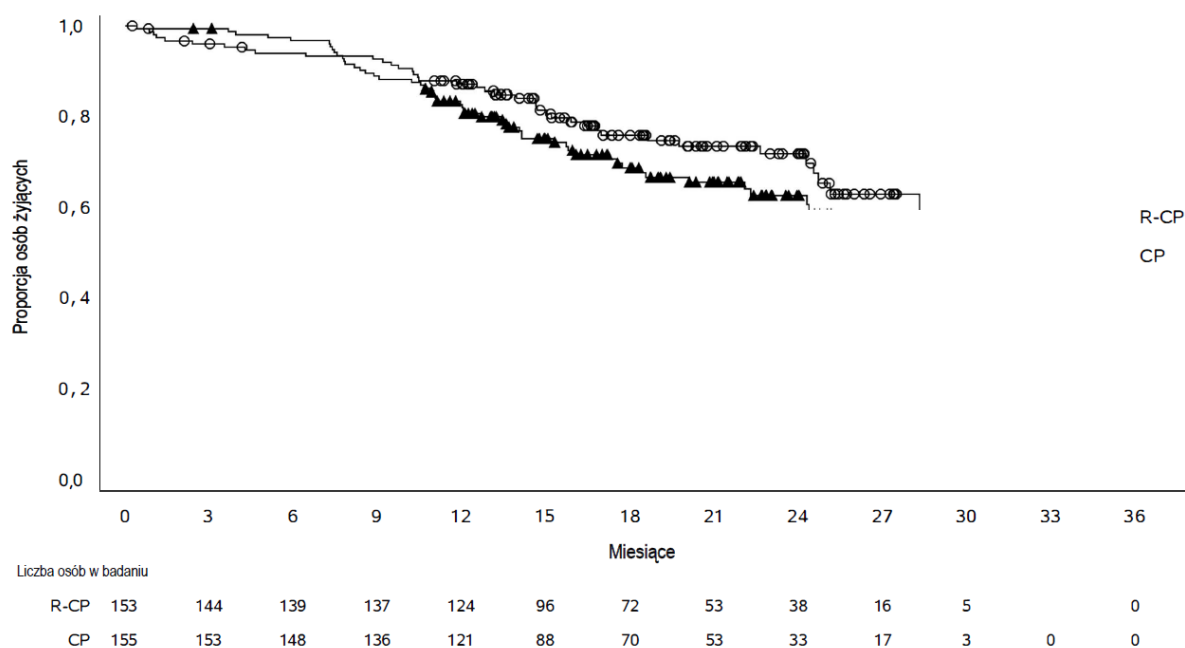
	<b>Rybrewant + karboplatyna+ pemetreksed (N=153)</b>	<b>karboplatyna+ pemetreksed (N=155)</b>
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS)<sup>a</sup></b>		
Liczba zdarzeń	84 (55%)	132 (85%)
Mediana, miesiące (95% CI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95% CI); wartość p	0,395 (0,29;0,52); p<0,0001	
<b>Obiektywny wskaźnik odpowiedzi<sup>a,b</sup></b>		
ORR, % (95% CI)	73% (65%;80%)	47% (39%; 56%)
Iloraz szans (95% CI); wartość p	3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001	
Pełna odpowiedź	3,9%	0,7%
Częściowa odpowiedź	69%	47%
<b>Całkowite przeżycie (OS)<sup>c</sup></b>		
Liczba zdarzeń	40	52
Mediana OS, miesiące (95% CI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95% CI); wartość p	0,756 (0,50; 1,14); p=0,1825	

CI = przedział ufności

NE = nie do oszacowania

<sup>a</sup> Zasłепiony niezależny przegląd centralny według RECIST v1.1<sup>b</sup> Na podstawie oszacowania Kaplana-Meiera.<sup>c</sup> Na podstawie wyników zaktualizowanego OS z medianą obserwacji wynoszącą 20,9 miesiąca. Analiza OS nie została skorygowana o potencjalnie zakłócający wpływ krzyżowania (78 [50,3%] pacjentów w ramieniu karboplatyna + pemetreksed, którzy otrzymali następnie leczenie Rybrewantem w monoterapii).**Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera PFS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NDRP w ocenie BICR**

Korzyści w zakresie PFS, wynikające ze stosowania produktu Rybrewant w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem w porównaniu z karboplatyną i pemetreksedem, były spójne we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach dotyczących przerzutów do mózgu w momencie włączenia do badania (tak lub nie), wieku (<65 lat lub ≥65 lat), płci (mężczyźni lub kobiety), rasy (azjatycka lub inna niż azjatycka), masy ciała (<80 kg lub ≥80 kg), stanu sprawności w skali ECOG (0 lub 1) oraz historii palenia tytoniu (tak lub nie).

**Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera OS u wcześniej nieleczonych pacjentów z NDRP w ocenie BICR**

### Wcześniej leczony niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z mutacjami insercji eksonu 20 (CHRYSALIS)

CHRYSALIS to wieloośrodkowe, otwarte, wielokohortowe badanie, które przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności produktu Rybrevant u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Skuteczność oceniono u 114 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, u których występowały mutacje insercyjne eksonu 20 genu kodującego EGFR, w sytuacji progresji choroby w trakcie chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub po niej, i u których mediana obserwacji wyniosła 12,5 miesiący. Próbkę tkanki nowotworowej (93%) i (lub) osocza (10%) wszystkich pacjentów były badane lokalnie w celu określenia statusu mutacji insercyjnych eksonu 20 genu kodującego EGFR przy użyciu sekwencjonowania nowej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS) u 46% pacjentów i (lub) reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) u 41% pacjentów; u 4% pacjentów nie określono metod badawczych. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu lubILD w wywiadzie, wymagający długotrwałego leczenia steroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu ostatnich 2 lat. Rybrevant był podawany dożylnie w dawce 1050 mg pacjentom o masie < 80 kg lub w dawce 1400 mg pacjentom o masie  $\geq$  80 kg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5., aż do utraty korzyści klinicznych lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), oceniany przez badacza, zdefiniowany jako potwierdzona całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR) lub częściowa odpowiedź (ang. *partial response*, PR), w oparciu o kryteria odpowiedzi RECIST v 1.1. Dodatkowo, pierwszorzędowy punkt końcowy był oceniany w oparciu o zaslepioną niezależną ocenę centralną (ang. *blinded independent central review*, BICR). Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR).

Mediana wieku wynosiła 62 (zakres: 36–84) lata, przy czym 41% pacjentów miało  $\geq$ 65 lat, 61% stanowiły kobiety, 52% stanowili Azjaci, a 37% było rasy białej. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres: 1 do 7 terapii). Na początku leczenia 29% miało stan sprawności wg skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) równy 0, a 70% – stan sprawności wg skali ECOG równy 1; 57% nigdy nie paliło, 100% miało raka w stadium IV, a u 25% leczono wcześniej przerzuty do mózgu. Insercje w eksonie 20 zaobserwowano przy 8 różnych pozycjach; najbardziej powszechnymi pozycjami były A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) oraz N771 (11%).



Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 10.

**Tabela 10. Wyniki skuteczności w badaniu CHRYSALIS**

	<b>Ocena badacza (N=114)</b>
<b>Całkowity odsetek odpowiedzi<sup>a,b</sup> (95% CI)</b>	37% (28%; 46%)
Całkowita odpowiedź	0%
Częściowa odpowiedź	37%
<b>Czas trwania odpowiedzi</b>	
Mediana <sup>c</sup> (95% CI), miesiące	12,5 (6,5; 16,1)
Pacjenci z DOR $\geq$ 6 miesięcy	64%

CI = przedział ufności

<sup>a</sup> Potwierdzona odpowiedź.

<sup>b</sup> Wyniki ORR i DOR w ocenie badacza były zgodne z wynikami podawanymi w ocenie BICR; ORR według oceny BICR wynosił 43% (34%, 53%), z 3% odsetkiem CR i 40% odsetkiem PR, mediana DOR według oceny BICR wynosiła 10,8 miesięcy (95% CI: 6,9, 15,0), a chorych z DOR  $\geq$  6 miesięcy według oceny BICR było 55%.

<sup>c</sup> W oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

Aktywność przeciwnowotworową zaobserwowano w badanych podtypach mutacji.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Zasadniczo nie obserwowano różnic w skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku  $\geq$ 65 lat i pacjentami w wieku <65 lat.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rybrevant we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w niedrobnokomórkowym raku płuca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Na podstawie danych z monoterapii produktem Rybrevant, pole powierzchni pod krzywą stężenia amiwantamabu w zależności od czasu ( $AUC_{1tydzień}$ ) rośnie proporcjonalnie w zakresie dawek od 350 do 1750 mg.

Na podstawie symulacji z modelu farmakokinetyki populacyjnej,  $AUC_{1tydzień}$  było około 2,8 razy wyższe po piątej dawce dla 2-tygodniowego schematu dawkowania i 2,6 razy wyższe po czwartej dawce dla 3-tygodniowego schematu dawkowania. Stężenia amiwantamabu w stanie stacjonarnym zostały osiągnięte w 13. tygodniu zarówno dla 3-tygodniowego, jak i 2-tygodniowego schematu dawkowania, a kumulacja ogólnoustrojowa była 1,9-krotna.

#### Dystrybucja

W oparciu o indywidualne oszacowania parametrów farmakokinetycznych (PK) amiwantamabu w analizie PK populacji, średnia geometryczna (CV%) całkowitej objętości dystrybucji wynosi 5,12 (27,8%) litrów po podaniu zalecanej dawki produktu leczniczego Rybrevant.

#### Eliminacja

W oparciu o indywidualne oszacowania parametrów PK amiwantamabu w analizie PK populacji, średnia geometryczna (CV%) klirensu liniowego (CL) i końcowego okresu półtrwania związanego z klirensiem liniowym wynosi odpowiednio 0,266 (30,4%) l/dobę i 13,7 (31,9%) dni.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce amiwantamabu w zależności od wieku (27–87 lat).

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce amiwantamabu u pacjentów z lekkimi ( $60 \leq \text{klirens kreatyniny (CrCl)} < 90 \text{ ml/min}$ ) i umiarkowanymi ( $29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) zaburzeniami czynności nerek. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek ( $15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$ ) na farmakokinetykę amiwantamabu jest nieznaną.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Jest mało prawdopodobne, aby zmiany czynności wątroby miały jakikolwiek wpływ na eliminację amiwantamabu, ponieważ cząsteczki na bazie IgG1, takie jak amiwantamab, nie są metabolizowane poprzez szlaki wątrobowe.

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce amiwantamabu w oparciu o lekkie zaburzenia czynności wątroby – (bilirubina całkowita  $\leq$  górna granica normy (GGN) oraz AspAT  $>$ GGN) lub (GGN  $<$  bilirubina całkowita  $\leq 1,5 \times$  GGN). Wpływ umiarkowanych (bilirubina całkowita od 1,5 do 3 razy GGN) oraz ciężkich (bilirubina całkowita  $>$ 3 razy GGN) zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę amiwantamabu jest nieznaną.

#### Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rybrevant u dzieci i młodzieży.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

#### Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu ustalenia działania rakotwórczego amiwantamabu. Rutynowe badania genotoksyczności i rakotwórczości na ogół nie mają zastosowania do leków biologicznych, ponieważ duże białka nie mogą dyfundować do komórek ani wchodzić w interakcje z DNA lub materiałem chromosomalnym.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu na rozród i rozwój potomstwa, ale na podstawie mechanizmu działania amiwantamabu przypuszcza się, że może on powodować uszkodzenie płodu lub wady rozwojowe. Na podstawie doniesień literaturowych zmniejszenie, eliminacja lub zakłócenie sygnalizacji EGFR zarodka, płodu lub matki może uniemożliwić zagnieżdżenie, powodować utratę zarodka lub płodu na różnych etapach ciąży (poprzez działanie na rozwój łożyska), powodować wady rozwojowe w wielu narządach lub wczesną śmierć płodów, które przeżyły. Podobnie eliminacja MET lub jego ligandu wątrobowego czynnika wzrostu (ang. *hepatocyte growth factor*, HGF) była śmiertelna dla zarodka z powodu poważnych wad rozwoju łożyska, a płody wykazywały defekty w rozwoju mięśni w wielu narządach. Wiadomo, że ludzka IgG1 przechodzi przez łożysko. Dlatego amiwantamab może być przenoszony od matki do rozwijającego się płodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Dwuwodna sól disodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA)

L-histydyna

L-histydyny chlorowodorek jednowodny

L-metionina  
Polisorbat 80 (E433)  
Sacharoza  
Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

## 6.3 Okres ważności

### Nieotwarta fiolka

3 lata

### Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową dla czasu 10 godzin w temperaturze od 15°C do 25 C przy świetle pomieszczenia. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rozcieńczenia nie uniemożliwia ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie od razu zużyty, za czas i warunki przechowywania produktu przed zużyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

7 ml koncentratu w fiolce ze szkła typu 1 z elastomerowym zamknięciem i aluminiową uszczelką z korkiem typu flip-off, zawierającej 350 mg amiwantamabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do dożylniej infuzji należy przygotować z wykorzystaniem techniki aseptycznej w następujący sposób:

### Przygotowanie

- Określić wymaganą dawkę oraz liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Rybrevant na podstawie masy ciała pacjenta w punkcie początkowym (patrz punkt 4.2). Każda fiolka zawiera 350 mg amiwantamabu.
- W przypadku dawkowania co 2 tygodnie pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1050 mg, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 1400 mg raz w tygodniu, łącznie 4 dawki, a następnie co 2 tygodnie, począwszy od 5. tygodnia.
- W przypadku dawkowania co 3 tygodnie, pacjenci o masie ciała <80 kg otrzymują 1400 mg raz w tygodniu, łącznie 4 dawki, a następnie 1750 mg co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymują 1750 mg raz w tygodniu, łącznie 4 dawki, a następnie 2100 mg co 3 tygodnie, począwszy od 7. tygodnia.
- Sprawdzić, czy roztwór produktu leczniczego Rybrevant jest bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli wystąpiło odbarwienie lub występują widoczne cząstki.
- Pobrać z 250 ml worka infuzyjnego, a następnie usunąć, objętość 5% roztworu glukozy lub roztworu 9 mg/ml (0.9%) chlorku sodu do wstrzykiwań równą wymaganej objętości roztworu produktu leczniczego Rybrevant, która ma być dodana (usunąć 7 ml rozcieńczalnika z worka

infuzyjnego na każdą fiolkę). Worki infuzyjne muszą być wykonane z polichlorku winylu (PVC), polipropylenu (PP), polietylenu (PE) lub mieszanki poliolefinowej (PP + PE).

- Pobrać 7 ml produktu leczniczego Rybrevant z każdej potrzebnej fiołki i dodać do worka infuzyjnego. Każda fiołka zawiera 0,5 ml nadmiaru, aby zapewnić wystarczającą objętość do pobrania. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Należy wyrzucić fiołkę z całą niewykorzystaną porcją leku.
- Delikatnie odwrócić worek, aby wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
- Przed podaniem skontrolować wzrokowo na obecność cząstek stałych i odbarwienia. Nie stosować, jeśli wystąpiło odbarwienie lub widoczne są cząstki.

#### Podawanie

- Podać rozcieńczony roztwór za pomocą infuzji dożyłnej z użyciem zestawu infuzyjnego z regulatorem przepływu oraz sterylnym, niepirogennym filtrem z polieterosulfonu o niskim stopniu wiązania białek (PES) na linii (rozmiar porów 0,22 lub 0,2 mikrometra). Zestaw do podawania musi być wykonany z poliuretanu (PU), polibutadienu (PBD), PVC, PP albo PE.
- Zestaw do podawania z filtrem należy napełnić 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu przed rozpoczęciem każdej infuzji produktu Rybrevant.
- Nie należy prowadzić infuzji produktu leczniczego Rybrevant równocześnie w tej samej linii dożyłnej z innymi środkami.
- Rozcieńczony roztwór należy podać w ciągu 10 godzin (łącznie z czasem infuzji) w temperaturze pokojowej (15°C do 25°C) i w świetle pomieszczenia
- Ze względu na częstość występowania IRR przy podawaniu pierwszej dawki, w tygodniu 1. i tygodniu 2. amiwantamab należy podawać w infuzji do żyły obwodowej; w kolejnych tygodniach, gdy ryzyko IRR jest mniejsze, można zastosować infuzję przez dożylnie dojskie centralne. Należy zapoznać się z szybkością infuzji w punkcie 4.2.

#### Usuwanie

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jedнокrotnego użytku i wszelkie niewykorzystane w ciągu 10 godzin resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1594/001

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2021

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 września 2023

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.06.2024

EMA/H/C/5454/II/010 z dnia 27.06.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.