▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rybrevant 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Amivantamab.
Eine 7-ml-Durchstechflasche enthält 350 mg Amivantamab.

Amivantamab ist ein vollhumaner, auf Immunglobulin G1 (IgG1) basierender bispezifischer Antikörper, der gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor*, EGFR) und den mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor (MET) gerichtet ist und mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Säugetierzelllinie (*Chinese Hamster Ovary* [CHO]) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Ein ml der Lösung enthält 0,6 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Lösung ist farblos bis hellgelb, mit einem pH-Wert von 5,7 und einer Osmolalität von ungefähr 310 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rybrevant ist indiziert:
- in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.
- in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI).
- in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.
- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rybrevant soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln eingeleitet und überwacht werden.

Rybrevant soll von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Ausrüstung und Unterstützung hat, um im Falle des Auftretens von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions*, IRRs) handeln zu können.

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Wird in einer Plasmaprobe keine Mutation nachgewiesen, soll Tumorgewebe getestet werden, sofern es in ausreichender Menge und Qualität zur Verfügung steht, da ein Plasmatest möglicherweise falsch negative Ergebnisse liefert. Die Testung kann jederzeit nach der Erstdiagnose bis zum Beginn der Therapie durchgeführt werden; die Testung muss nicht wiederholt werden, sobald der EGFR-Mutationsstatus bestimmt wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Um das Risiko des Auftretens von IRRs unter Rybrevant zu reduzieren, soll Prämedikation verabreicht werden (siehe unten „Dosisänderungen“ und „Empfohlene Begleitmedikation“).

Alle 3 Wochen
Die empfohlenen Dosierungen von Rybrevant bei Anwendung in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sind in Tabelle 1 angegeben (siehe unten „Infusionsgeschwindigkeiten“ und Tabelle 5).

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 3-wöchentlichen Dosierungsschema

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn[a]	**Rybrevant-Dosis**	**Schema**	**Anzahl der Durchstechflaschen**
Unter 80 kg	1 400 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 • Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2 • Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1	4
	1 750 mg	Alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 7	5
80 kg oder mehr	1 750 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 • Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2 • Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1	5
	2 100 mg	Alle 3 Wochen, beginnend ab Woche 7	6

[a] Dosisanpassungen bei nachfolgenden Änderungen des Körpergewichts sind nicht erforderlich.

Bei Anwendung in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed soll Rybrevant nach Carboplatin und Pemetrexed in folgender Reihenfolge angewendet werden: Pemetrexed, Carboplatin und dann Rybrevant. Siehe Abschnitt 5.1 und bezüglich der Dosierungsanweisungen für Carboplatin und Pemetrexed die entsprechenden Fachinformationen.

Alle 2 Wochen
Die empfohlenen Dosierungen von Rybrevant als Monotherapie oder in Kombination mit Lazertinib sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe unten „Infusionsgeschwindigkeiten“ und Tabelle 6).

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung von Rybrevant im 2-wöchentlichen Dosierungsschema

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn[a]	**Rybrevant-Dosis**	**Schema**	**Anzahl der 350 mg/7 ml-Rybrevant-Durchstechflaschen**
Unter 80 kg	1 050 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 • Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2 • Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1	3
		Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5	
80 kg oder mehr	1 400 mg	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 • Woche 1 – geteilte Dosis an Tag 1 und Tag 2 • Wochen 2 bis 4 – Dosis an Tag 1	4
		Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5	

[a] Dosisanpassungen bei nachfolgenden Änderungen des Körpergewichts sind nicht erforderlich.

Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib wird empfohlen, Rybrevant zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Lazertinib anzuwenden, wenn es am selben Tag angewendet wird. Für Informationen zur empfohlenen Dosierung von Lazertinib siehe Abschnitt 4.2 der Lazertinib Fachinformation.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, die Behandlung der Patienten mit Rybrevant bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität fortzuführen.

Ausgelassene Dosis

Wurde eine geplante Dosis versäumt, soll die Dosis so bald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosisänderungen

Bei Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 ist die Anwendung so lange zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangszustand abklingt. Bei einer Unterbrechung von 7 Tagen oder weniger ist die Anwendung mit der bisherigen Dosis fortzusetzen. Dauert eine Unterbrechung länger als 7 Tage, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosis gemäß Tabelle 3 wieder zu beginnen. Siehe auch spezifische Dosisänderungen für spezifische Nebenwirkungen unter Tabelle 3.

Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib siehe Abschnitt 4.2 der Lazertinib Fachinformation für Informationen zu Dosisänderungen.

Tabelle 3: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosis, bei der die Nebenwirkung aufgetreten ist	Dosis nach 1. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen	Dosis nach 2. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen	Nach 3. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen
1 050 mg	700 mg	350 mg	Rybrevant absetzen
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	

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
Die Infusion soll bei den ersten Anzeichen einer IRR unterbrochen werden. Zusätzliche unterstützende Arzneimittel (z. B. zusätzliche Glucocorticoide, Antihistaminika, Antipyretika und Antiemetika) sollen, wie klinisch angezeigt, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Grad 1–3 (leicht bis schwer): Nach Abklingen der Symptome wird die Infusion mit 50 % der vorherigen Geschwindigkeit fortgesetzt. Wenn keine zusätzlichen Symptome auftreten, kann die Geschwindigkeit entsprechend der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit (siehe Tabellen 5 und 6) erhöht werden. Begleitmedikation soll mit der nächsten Dosis angewendet werden (einschließlich Dexamethason (20 mg) oder Äquivalent) (siehe Tabelle 4).
- Wiederholt Grad 3 oder Grad 4 (lebensbedrohlich): Rybrevant dauerhaft absetzen.

Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib
Bei Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhalten, soll zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zur Vermeidung von VTE-Ereignissen eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden. Entsprechend der klinischen Leitlinien sollen Patienten prophylaktisch entweder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (*low-molecular weight heparin*, LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Bei VTE-Ereignissen im Zusammenhang mit klinischer Instabilität (z. B. respiratorische Insuffizienz oder kardiale Dysfunktion) soll die Behandlung mit beiden Arzneimitteln unterbrochen werden, bis der Patient klinisch stabil ist. Danach können beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder gestartet werden. Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation ist Rybrevant abzusetzen. Die Behandlung mit Lazertinib kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Haut- und Nagelreaktionen
Um das Risiko und den Schweregrad von Haut- und Nagelreaktionen bei Patienten, die Rybrevant erhalten, zu verringern, wird eine prophylaktische Therapie mit oralen und topischen Antibiotika empfohlen. Zudem wird die Anwendung einer nicht-komedogenen Feuchtigkeitspflege für die Haut (auf Ceramidbasis oder andere Formulierungen, die eine langanhaltende Feuchtigkeitsversorgung der Haut bewirken und keine austrocknenden Bestandteile enthalten) im Gesicht und am ganzen Körper (außer der Kopfhaut) und die Anwendung einer Chlorhexidin-Lösung zum Waschen der Hände und Füße empfohlen. Die Patienten sollen angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Rybrevant-Therapie nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen. Für weitere Informationen zur Prophylaxe von Haut- und Nagelreaktionen siehe Abschnitt 4.4.

Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion Grad 1–2 entwickelt, soll, wie klinisch angezeigt, eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden; wenn nach 2 Wochen keine Besserung eintritt, soll bei persistierendem Hautausschlag Grad 2 eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Tabelle 3). Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion Grad 3 entwickelt, soll, wie klinisch angezeigt, eine unterstützende Behandlung eingeleitet und eine Unterbrechung der Anwendung von Rybrevant in Erwägung gezogen werden, bis die Nebenwirkung nachlässt. Sobald die Haut- oder Nagelreaktion auf ≤ Grad 2 abgeklungen ist, soll die Behandlung mit Rybrevant mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn der Patient Hautreaktionen Grad 4 entwickelt, muss Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung
Rybrevant soll ausgesetzt werden, wenn der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) besteht. Wenn bei einem Patienten eine ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) bestätigt werden, muss Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Begleitmedikation

Zwei Tage vor Erstinfusion
An den zwei Tagen vor der Rybrevant-Erstinfusion sollen Patienten zweimal täglich 8 mg Dexamethason oral einnehmen.

Tag der Infusion
Am Tag der Erstinfusion (Woche 1, Tag 1) sollen Patienten eine Stunde vor der Infusion 8 mg Dexamethason oral zusätzlich zu intravenös verabreichtem Dexamethason einnehmen, um das Risiko für das Auftreten von IRRs weiter zu reduzieren.

Vor der Erstinfusion (Woche 1, Tage 1 und 2) sollen Antihistaminika, Antipyretika und Glucocorticoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von IRRs zu reduzieren (siehe Tabelle 4). Bei den anschließenden Dosen ist die Gabe von Antihistaminika und Antipyretika erforderlich. Bei längerer Dosisunterbrechung sind auch Glucocorticoide erneut einzusetzen. Antiemetika sind nach Bedarf anzuwenden.

Tabelle 4: Dosierungsschema der Prämedikation

Prämedikation	Dosis	Art der Anwendung	Empfohlenes Dosierungsfenster vor der Anwendung von Rybrevant
Antihistaminikum*	Diphenhydramin (25 bis 50 mg) oder Äquivalent	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
Antipyretikum*	Paracetamol/Acetaminophen (650 bis 1 000 mg)	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
Glucocorticoid‡	Dexamethason (8 mg)	oral	60 Minuten
Glucocorticoid‡	Dexamethason (20 mg) oder Äquivalent	intravenös	60 bis 120 Minuten
Glucocorticoid+	Dexamethason (10 mg) oder Äquivalent	intravenös	45 bis 60 Minuten

* Bei allen Dosen erforderlich.
‡ Erforderlich bei der ersten Dosis (Woche 1, Tag 1) oder bei der nächstfolgenden Dosis im Falle einer IRR.
+ Erforderlich bei der zweiten Dosis (Woche 1, Tag 2); optional bei den nachfolgenden Dosen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms keinen relevanten Einsatz von Amivantamab bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8, Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es wurden keine formalen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von Amivantamab bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2). Wenn mit der Behandlung begonnen wird, sollen die Patienten auf Nebenwirkungen überwacht und die Dosis entsprechend den oben genannten Empfehlungen angepasst werden.

Beeinträchtigung der Leber

Es wurden keine formalen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Leber ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von Amivantamab bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2). Wenn mit der Behandlung begonnen wird, sollen die Patienten auf Nebenwirkungen überwacht und die Dosis entsprechend den oben genannten Empfehlungen angepasst werden.

Art der Anwendung

Rybrevant ist zur intravenösen Anwendung. Es wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit steriler 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) angewendet. Bei der Anwendung von Rybrevant muss ein Inline-Filter verwendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Infusionsgeschwindigkeiten

Nach Verdünnung ist die Infusion intravenös mit den in Tabelle 5 oder 6 unten angegebenen Infusionsgeschwindigkeiten zu verabreichen. Aufgrund der Häufigkeit von IRRs bei der ersten Dosis soll Amivantamab in Woche 1 und Woche 2 in eine periphere Vene infundiert werden; in den darauffolgenden Wochen kann die Infusion über einen zentralen Zugang erfolgen, wenn das Risiko einer IRR geringer ist (siehe Abschnitt 6.6). Es wird empfohlen, die erste Dosis so kurz wie möglich vor der Anwendung vorzubereiten, da so die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass die Infusion im Falle einer IRR abgeschlossen werden kann.

Tabelle 5: Infusionsgeschwindigkeiten für Rybrevant im 3-wöchentlichen Dosierungsschema

Körpergewicht unter 80 kg			
Woche	**Dosis (pro 250-ml-Beutel)**	**Anfängliche Infusions-geschwindigkeit**	**Anschließende Infusions-geschwindigkeit†**
Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)			
Woche 1 *Tag 1*	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 *Tag 2*	1 050 mg	33 ml/Std.	50 ml/Std.
Woche 2	1 400 mg	65 ml/Std.	
Woche 3	1 400 mg	85 ml/Std.	
Woche 4	1 400 mg	125 ml/Std.	
Anschließende Wochen*	1 750 mg	125 ml/Std.	

Körpergewicht 80 kg oder mehr			
Woche	**Dosis (pro 250-ml-Beutel)**	**Anfängliche Infusions-geschwindigkeit**	**Anschließende Infusions-geschwindigkeit†**
Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)			
Woche 1 *Tag 1*	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 *Tag 2*	1 400 mg	25 ml/Std.	50 ml/Std.
Woche 2	1 750 mg	65 ml/Std.	
Woche 3	1 750 mg	85 ml/Std.	
Woche 4	1 750 mg	125 ml/Std.	
Anschließende Wochen*	2 100 mg	125 ml/Std.	

* Nach Woche 7 werden die Patienten alle 3 Wochen behandelt.

† Treten keine IRRs auf, wird die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit nach 2 Stunden auf die anschließende Infusionsgeschwindigkeit erhöht.

Tabelle 6: Infusionsgeschwindigkeiten für Rybrevant im 2-wöchentlichen Dosierungsschema

Körpergewicht unter 80 kg			
Woche	**Dosis (pro 250-ml-Beutel)**	**Anfängliche Infusions-geschwindigkeit**	**Anschließende Infusions-geschwindigkeit‡**
Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)			
Woche 1 *Tag 1*	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 *Tag 2*	700 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 2	1 050 mg	85 ml/Std.	
Anschließende Wochen*	1 050 mg	125 ml/Std.	
Körpergewicht 80 kg oder mehr			
Woche	**Dosis (pro 250-ml-Beutel)**	**Anfängliche Infusions-geschwindigkeit**	**Anschließende Infusions-geschwindigkeit‡**
Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)			
Woche 1 *Tag 1*	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 *Tag 2*	1 050 mg	35 ml/Std.	50 ml/Std.
Woche 2	1 400 mg	65 ml/Std.	
Woche 3	1 400 mg	85 ml/Std.	
Anschließende Wochen*	1 400 mg	125 ml/Std.	

* Nach Woche 5 werden die Patienten alle 2 Wochen behandelt.

‡ Treten keine IRRs auf, wird die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit nach 2 Stunden auf die anschließende Infusionsgeschwindigkeit erhöht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions*, IRRs) traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, häufig auf (siehe Abschnitt 4.8).

Vor der ersten Infusion (Woche 1) sollen Antihistaminika, Antipyretika und Glucocorticoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von IRRs zu reduzieren. Bei den anschließenden Dosen sollen Antihistaminika und Antipyretika angewendet werden. Bei der ersten Infusion in Woche 1 soll die Infusionsdosis auf die Tage 1 und 2 aufgeteilt werden.

Die Patienten sollen in einer Umgebung behandelt werden, die über eine angemessene medizinische Ausrüstung und Unterstützung zur Behandlung von IRRs verfügt. Die Infusionen sind beim ersten Anzeichen einer IRR jeglichen Schweregrades zu unterbrechen und entsprechende Arzneimittel, wie klinisch angezeigt, nach Unterbrechung der Infusion anzuwenden. Nach Abklingen der Symptome soll die Infusion mit 50 % der vorherigen Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Bei wiederholtem Auftreten von IRRs Grad 3 oder 4 soll Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung

Interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis), darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen auf Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber), überwacht werden. Wenn Symptome auftreten, soll die Behandlung mit Rybrevant unterbrochen werden, bis diese Symptome untersucht worden sind. Bei Verdacht auf ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen soll eine Beurteilung durchgeführt und gegebenenfalls eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Rybrevant soll bei Patienten mit bestätigter ILD oder ILD-ähnlichen Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib

Bei Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten, wurden VTE-Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE), darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Entsprechend der klinischen Leitlinien sollen Patienten prophylaktisch entweder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Anzeichen und Symptome von VTE-Ereignissen sollen überwacht werden. Patienten mit VTE-Ereignissen sollen, wie klinisch angezeigt, mittels Antikoagulation behandelt werden. Bei VTE-Ereignissen im Zusammenhang mit klinischer Instabilität soll die Behandlung unterbrochen werden, bis der Patient klinisch stabil ist. Danach können beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder gestartet werden.

Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation ist Rybrevant abzusetzen. Die Behandlung mit Lazertinib kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Haut- und Nagelreaktionen

Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform), Juckreiz, trockene Haut und Hautulkus traten bei Patienten auf, die mit Amivantamab behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Rybrevant-Therapie nur eingeschränkt

der Sonne auszusetzen. Schutzkleidung und die Verwendung von UVA/UVB-Breitband-Sonnenschutzmitteln sind empfehlenswert. Ein prophylaktischer Ansatz zur Prävention von Ausschlag wird empfohlen. Dies beinhaltet eine prophylaktische Therapie zu Behandlungsbeginn mit einem oralen Antibiotikum (z. B. 100 mg Doxycyclin oder Minocyclin, zweimal täglich) ab Tag 1 für die ersten 12 Wochen der Behandlung und nach Abschluss der oralen Antibiotikatherapie eine topische antibiotische Lotion (z. B. Clindamycin 1 %) auf der Kopfhaut für die darauffolgenden 9 Monate der Behandlung. Zudem wird die Anwendung einer nicht-komedogenen Feuchtigkeitspflege für die Haut (auf Ceramidbasis oder andere Formulierungen, die eine langanhaltende Feuchtigkeitsversorgung der Haut bewirken und keine austrocknenden Bestandteile enthalten) im Gesicht und am ganzen Körper (außer der Kopfhaut) und die Anwendung einer Chlorhexidin-Lösung zum Waschen der Hände und Füße ab Tag 1 für die gesamte Behandlungsdauer empfohlen.

Es wird empfohlen, zum Zeitpunkt der ersten Dosis Rezepte für topische und/oder orale Antibiotika und topische Corticosteroide bereit zu halten, um Verzögerungen bei der reaktiven Behandlung zu minimieren, falls trotz prophylaktischer Behandlung Ausschlag auftritt. Wenn Hautreaktionen auftreten, sollen unterstützende Maßnahmen, topische Corticosteroide und topische und/oder orale Antibiotika angewendet werden. Bei Nebenwirkungen Grad 3 oder Grad 2, die schlecht toleriert werden, sollen auch systemische Antibiotika und orale Steroide angewendet werden. Patienten mit schwerem Ausschlag, der ein atypisches Aussehen oder eine atypische Verteilung aufweist oder bei dem innerhalb von 2 Wochen keine Besserung eintritt, sollen umgehend an einen Dermatologen überwiesen werden. Je nach Schweregrad sollte die Dosis von Rybrevant reduziert, unterbrochen oder Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurde beobachtet. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll abgebrochen werden, wenn eine TEN bestätigt ist.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis, traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit sich verschlechternder Augensymptomatik sollen umgehend an einen Ophthalmologen überwiesen werden und keine Kontaktlinsen tragen, bis die Symptome beurteilt wurden. Für Dosisanpassungen bei Augenerkrankungen Grad 3 oder 4, siehe Abschnitt 4.2.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dieses Arzneimittel kann in 0,9 %iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) verdünnt werden. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät (siehe Abschnitt 6.6).

Polysorbatgehalt
Dieses Arzneimittel enthält 0,6 mg Polysorbat 80 pro ml entsprechend 4,2 mg pro 7-ml-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die renale Ausscheidung sowie die enzymatische Metabolisierung in der Leber sind als wesentliche Eliminationswege von intaktem Amivantamab unwahrscheinlich, da es sich um einen monoklonalen IgG1-Antikörper handelt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Amivantamab beeinträchtigen. Aufgrund der hohen

Affinität zu einem einzigartigen Epitop auf EGFR und MET ist nicht davon auszugehen, dass Amivantamab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme beeinflusst.

Impfstoffe

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten vor, die mit Amivantamab behandelt werden. Vermeiden Sie die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Amivantamab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Amivantamab und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Humandaten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Amivantamab während der Schwangerschaft vor. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt, um arzneimittelassoziierte Risiken zu bestimmen. Die Anwendung von EGFR- und MET-Inhibitormolekülen bei trächtigen Tieren führte zu einer erhöhten Inzidenz an embryofetalen Entwicklungsstörungen, embryonaler Sterblichkeit und Aborten. Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Ergebnisse im Tiermodell könnte Amivantamab daher zu einer Schädigung des Fetus führen, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Amivantamab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt. Wenn die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, muss sie über das mögliche Risiko für den Fetus aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amivantamab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über und fallen kurz darauf auf einen niedrigen Spiegel ab. Während dieser kurzen Zeit unmittelbar nach der Geburt kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden, auch wenn die IgGs wahrscheinlich im Magen-Darm-Trakt des gestillten Kindes abgebaut und nicht resorbiert werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Amivantamab-Therapie unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden muss.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Amivantamab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rybrevant kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, siehe Abschnitt 4.8 (z. B. Schwindelgefühl, Ermüdung/Fatigue, Sehverschlechterung). Wenn bei Patienten behandlungsbedingte Symptome einschließlich

Nebenwirkungen in Bezug auf die Sehkraft auftreten, die ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, wird von Fahren und Bedienen von Maschinen bis zum Abklingen der Nebenwirkung abgeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien zu Amivantamab als Monotherapie (N = 380) waren die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (76 %), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) (67 %), Nageltoxizität (47 %), Hypoalbuminämie (31 %), Ödeme (26 %), Ermüdung/Fatigue (26 %), Stomatitis (24 %), Übelkeit (23 %) und Obstipation (23 %). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten ILD (1,3 %), IRRs (1,1 %) und Ausschlag (1,1 %). Bei drei Prozent der Patienten wurde Rybrevant aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren IRRs (1,1 %), ILD (0,5 %) und Nageltoxizität (0,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab als Monotherapie erhielten.

Die Daten basieren auf der Anwendung von Amivantamab bei 380 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie. Die Patienten erhielten 1 050 mg Amivantamab (bei Patienten < 80 kg) oder 1 400 mg Amivantamab (bei Patienten ≥ 80 kg). Die Exposition gegenüber Amivantamab betrug im Median 4,1 Monate (Spanne: 0,0 bis 39,7 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt (siehe unten). Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab als Monotherapie erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	**Häufigkeits-kategorie**	**Alle Grade (%)**	**Grad 3–4 (%)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoalbuminämie* (siehe Abschnitt 5.1)	Sehr häufig	31	2†
Appetit vermindert		16	0,5†
Hypokalzämie		10	0,3†
Hypokaliämie	Häufig	9	2
Hypomagnesiämie		8	0
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl*	Sehr häufig	13	0,3†
Augenerkrankungen			
Sehverschlechterung*	Häufig	3	0
Wimpernwachstum*		1	0
sonstige Augenerkrankungen*		6	0
Keratitis	Gelegentlich	0,5	0
Uveitis		0,3	0

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab als Monotherapie erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	**Häufigkeits-kategorie**	**Alle Grade (%)**	**Grad 3–4 (%)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
interstitielle Lungenerkrankung*	Häufig	3	0,5†
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig	11	2†
Stomatitis*		24	0,5†
Übelkeit		23	0,5†
Obstipation		23	0
Erbrechen		12	0,5†
Abdominalschmerz*	Häufig	9	0,8†
Hämorrhoiden		3,7	0
Leber- und Gallenerkrankungen			
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	15	2
Aspartataminotransferase erhöht		13	1
alkalische Phosphatase im Blut erhöht		12	0,5†
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag*	Sehr häufig	76	3†
Nageltoxizität*		47	2†
trockene Haut*		19	0
Pruritus		18	0
Hautulkus	Gelegentlich	0,8	0
toxische epidermale Nekrolyse		0,3	0,3†
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Myalgie	Sehr häufig	11	0,3†
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödem*	Sehr häufig	26	0,8†
Ermüdung/Fatigue*		26	0,8†
Fieber		11	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	67	2

* Zusammengefasste Begriffe
† Nur Grad-3-Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien zu Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (N = 301) waren die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (83 %), Neutropenie (57 %), Nageltoxizität (53 %), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) (51 %), Ermüdung/Fatigue (43 %), Stomatitis (39 %), Übelkeit (43 %), Thrombozytopenie (40 %), Obstipation (40 %), Ödeme (40 %), verminderter Appetit (33 %), Hypoalbuminämie (32 %), erhöhte Alaninaminotransferase (26 %), erhöhte Aspartataminotransferase (23 %), Erbrechen (22 %) und Hypokaliämie (20 %). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten Ausschlag (2,7 %), venöse Thromboembolie (2,3 %), Thrombozytopenie (2,3 %) und ILD (2,0 %). Bei acht Prozent der Patienten wurde Rybrevant aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren IRRs (2,7 %), Ausschlag (2,3 %), ILD (2,3 %) und Nageltoxizität (1,0 %).

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Chemotherapie erhielten.

Die Daten basieren auf der Anwendung von Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed bei 301 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Die Patienten erhielten 1 400 mg Amivantamab (bei Patienten < 80 kg) oder 1 750 mg Amivantamab (bei Patienten ≥ 80 kg) wöchentlich über 4 Wochen. Ab Woche 7 erhielten die Patienten 1 750 mg Amivantamab (bei Patienten < 80 kg) oder 2 100 mg Amivantamab (bei Patienten ≥ 80 kg) alle 3 Wochen. Die Exposition gegenüber Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed betrug im Median 7,7 Monate (Spanne: 0,0 bis 28,1 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt (siehe unten). Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 8: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	**Häufigkeits-kategorie**	**Alle Grade (%)**	**Grad 3–4 (%)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	Sehr häufig	57	39
Thrombozytopenie		40	12
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Appetit vermindert	Sehr häufig	33	1,3
Hypoalbuminämie*		32	3,7
Hypokaliämie		20	6,6
Hypomagnesiämie		13	1,3
Hypokalzämie		12	1,0
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl*	Häufig	10	0,3
Gefäßerkrankungen			
Venöse Thromboembolie*	Sehr häufig	14	3,0
Augenerkrankungen			
Sonstige Augenerkrankungen*	Häufig	7,3	0
Sehverschlechterung*		3,0	0
Wimpernwachstum	Gelegentlich	0,3	0
Keratitis		0,3	0
Uveitis		0,3	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
interstitielle Lungenerkrankung*	Häufig	2,3	1,7
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	Sehr häufig	43	1,0
Obstipation		40	0,3
Stomatitis*		39	3,0
Erbrechen		22	2,0
Diarrhö		19	2,3
Abdominalschmerz*	Häufig	11	0,3
Hämorrhoiden		9,3	0,7

Tabelle 8: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	**Häufigkeits-kategorie**	**Alle Grade (%)**	**Grad 3–4 (%)**
Leber- und Gallenerkrankungen			
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	26	4,3
Aspartataminotransferase erhöht		23	0,7
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	10	0,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag*	Sehr häufig	83	14
Nageltoxizität*		53	4,3
trockene Haut*		16	0
Pruritus		10	0
Hautulkus	Häufig	3,7	0,7
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Myalgie	Häufig	5,0	0,7
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung/Fatigue*	Sehr häufig	43	4,7
Ödem*		40	1,3
Fieber		14	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	51	3,0

* Zusammengefasste Begriffe

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien zu Amivantamab in Kombination mit Lazertinib (N = 421) waren die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (89 %), Nageltoxizität (71 %), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (63 %), Hypoalbuminämie (48 %), Hepatotoxizität (47 %), Ödem (47 %), Stomatitis (43 %), venöse Thromboembolie (37 %), Parästhesie (Lazertinib) (34 %), Ermüdung/Fatigue (32 %), Diarrhö (29 %), Obstipation (29 %), trockene Haut (26 %), Pruritus (24 %), verminderter Appetit (24 %), Hypokalzämie (21 %), Übelkeit (21 %) und sonstige Augenerkrankungen (21 %). Zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen zählten venöse Thromboembolie (11 %), Pneumonie (4,0 %), Ausschlag (3,1 %), ILD/Pneumonitis (2,9 %), Hepatotoxizität (2,4 %), COVID-19 (2,4 %) sowie IRRs und Pleuraerguss (2,1 %). Bei dreiundzwanzig Prozent der Patienten wurde die Behandlung mit Rybrevant aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen von Rybrevant führten, waren Ausschlag (5,5 %), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (4,5 %), Nageltoxizität (3,6 %), ILD (2,9 %) und VTE-Ereignisse (2,9 %).

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhielten.

Die Daten basieren auf der Anwendung von Amivantamab in Kombination mit Lazertinib bei 421 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Patienten erhielten Amivantamab in einer Dosis von 1 050 mg (bei Patienten < 80 kg) oder 1 400 mg (bei Patienten ≥ 80 kg) einmal wöchentlich über 4 Wochen und danach alle 2 Wochen. Die mediane Exposition gegenüber der Studienbehandlung in der Amivantamab- und Lazertinib-Kombinationsgruppe betrug 18,5 Monate (Spanne: 0,2 bis 31,4 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt. Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig

(≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 9: Nebenwirkungen von Amivantamab bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	**Häufigkeits-kategorie**	**Alle Grade (%)**	**Grad 3–4 (%)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoalbuminämie*	Sehr häufig	48	5
Appetit vermindert		24	1,0
Hypokalzämie		21	2,1
Hypokaliämie		14	3,1
Hypomagnesiämie	Häufig	5,0	0
Erkrankungen des Nervensystems			
Parästhesie*‡	Sehr häufig	34	1,7
Schwindelgefühl*		13	0
Gefäßerkrankungen			
Venöse Thromboembolie*	Sehr häufig	37	11
Augenerkrankungen			
Sonstige Augenerkrankungen*	Sehr häufig	21	0,5
Sehverschlechterung*	Häufig	4,5	0
Keratitis		2,6	0,5
Wimpernwachstum*		1,9	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis*	Häufig	3,1	1,2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Stomatitis*	Sehr häufig	43	2,4
Diarrhö		29	2,1
Obstipation		29	0
Übelkeit		21	1,2
Erbrechen		12	0,5
Abdominalschmerz*		11	0
Hämorrhoiden	Häufig	10	0,2
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hepatotoxizität†	Sehr häufig	47	9
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag*	Sehr häufig	89	27
Nageltoxizität*		71	11
Trockene Haut*		26	1,0
Pruritus		24	0,5
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	Häufig	6	0,2
Hautulkus		5	0,7
Urtikaria		1,2	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Muskelspasmen	Sehr häufig	17	0,5
Myalgie		13	0,7

Tabelle 9: Nebenwirkungen von Amivantamab bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	**Häufigkeits-kategorie**	**Alle Grade (%)**	**Grad 3–4 (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödem*	Sehr häufig	47	2,9
Ermüdung/Fatigue*		32	3,8
Fieber		12	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	63	6

* Zusammengefasste Begriffe.

‡ Nur als UAW von Lazertinib bewertet.

† Zu den häufigsten Ereignissen gehörten erhöhte ALT (36 %), erhöhte AST (29 %) und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (12 %).

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Bei 67 % der Patienten, die mit einer Amivantamab-Monotherapie behandelt wurden, traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Achtundneunzig Prozent der IRRs waren Grad 1–2. Neunundneunzig Prozent der IRRs traten bei der ersten Infusion auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 60 Minuten betrug und die Mehrheit innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftrat. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen gehören Schüttelfrost, Dyspnoe, Übelkeit, Flush, Beschwerden im Brustkorb und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei 50 % der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden, traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Mehr als 94 % der IRRs waren Grad 1–2. Die Mehrzahl der IRRs trat bei der ersten Infusion auf, wobei die Zeit bis zum Auftreten im Median 60 Minuten betrug (Spanne: 0 bis 7 Stunden) und die Mehrzahl innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftrat.
Nach einer längeren Dosisunterbrechung von mehr als 6 Wochen kann gelegentlich eine IRR bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Amivantamab auftreten.

Bei 63 % der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Vierundneunzig Prozent der IRRs waren Grad 1–2. Die Mehrzahl der IRRs trat bei der ersten Infusion auf, wobei die Zeit bis zum Auftreten im Median 1 Stunde betrug und die Mehrzahl innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftrat. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen gehören Schüttelfrost, Dyspnoe, Übelkeit, Flush, Beschwerden im Brustkorb und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach einer längeren Dosisunterbrechung von mehr als 6 Wochen kann gelegentlich eine IRR bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Amivantamab auftreten.

In einer offenen, multizentrischen Phase-II-Studie bei Patienten mit NSCLC wurde Patienten 8 mg Dexamethason oral zweimal täglich an beiden Tagen vor der Rybrevant-Erstinfusion verabreicht und 8 mg Dexamethason oral 60 Minuten vor der Erstinfusion (ingesamt 5 Dosen) zusätzlich zu intravenös verabreichtem Dexamethason. Durch den Einsatz von oral verabreichtem Dexamethason wurde am Tag der Erstinfusion eine Inzidenz von 22,5 % IRRs und keine IRR Grad ≥ 3 berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Amivantamab sowie anderer EGFR-Inhibitoren berichtet. Eine interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis wurde bei 2,6 % der Patienten, die mit einer Amivantamab-Monotherapie behandelt wurden, bei 2,3 % der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden und bei 3,1 % der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, darunter 1 Fall (0,2 %) mit tödlichem Ausgang, berichtet. Patienten mit anamnestisch bekannter ILD, arzneimittelinduzierter ILD, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit Anzeichen einer klinisch aktiven ILD wurden von der klinischen Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.4).

Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib

Bei 37 % der 421 Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten, wurden VTE-Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) berichtet. Die meisten Ereignisse waren Grad 1 oder 2, wobei Ereignisse Grad 3–4 bei 11 % und Ereignisse mit tödlichem Ausgang bei 0,5 % der Patienten auftraten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten. Informationen zur prophylaktischen Antikoagulation und der Behandlung von VTE-Ereignissen sind den Abschnitten 4.2 und 4.4 zu entnehmen. Bei Patienten, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines VTE-Ereignisses 84 Tage. VTE-Ereignisse führten bei 2,9 % der Patienten zum Absetzen der Behandlung mit Rybrevant.

Haut- und Nagelreaktionen

Bei 76 % der Patienten, die mit Amivantamab als Monotherapie behandelt wurden, traten Ausschlag (einschließlich akneiformer Dermatitis), Juckreiz und trockene Haut auf. In den meisten Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wohingegen bei 3 % der Patienten Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen von Amivantamab führte, trat bei 0,3 % der Patienten auf. Der Ausschlag trat in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 14 Tage betrug. Bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, trat Nageltoxizität auf. In den meisten Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wohingegen bei 1,8 % der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat.

Bei 83 % der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden, trat Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform) auf. In den meisten Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wohingegen bei 14 % der Patienten ein Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen von Amivantamab führte, trat bei 2,3 % der Patienten auf. Der Ausschlag trat in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 14 Tage betrug. Bei Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt wurden, trat Nageltoxizität auf. In den meisten Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wohingegen bei 4,3 % der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

Bei 89 % der Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, trat Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform) auf. In den meisten Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wohingegen bei 27 % der Patienten ein Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen der Behandlung mit Amivantamab führte, trat bei 5,5 % der Patienten auf. Der Ausschlag trat in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 14 Tage betrug. Bei Patienten, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, trat Nageltoxizität auf. In den meisten Fällen handelte es sich um

Ereignisse Grad 1 oder 2, wohingegen bei 11 % der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Phase-II-Studie bei Patienten, die mit Rybrevant in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, wurde die Anwendung einer prophylaktischen Therapie mit einem oralen Antibiotikum, einem topischen Antibiotikum auf der Kopfhaut, einer Feuchtigkeitspflege für das Gesicht und den ganzen Körper (außer der Kopfhaut) sowie einem Antiseptikum für Hände und Füße untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Studie zeigte eine Reduktion der Häufigkeit dermatologischer Nebenwirkungen ≥ Grad 2 während der ersten 12 Behandlungswochen im Vergleich zu der in der klinischen Praxis üblichen dermatologischen Standardbehandlung (38,6 % gegenüber 76,5 %; $p < 0,0001$). Darüber hinaus gab es eine Reduktion der Nebenwirkungen ≥ Grad 2 auf der Kopfhaut in den ersten 12 Behandlungswochen (8,6 % gegenüber 29,4 %) sowie eine geringere Häufigkeit von Dosisreduktionen (7,1 % gegenüber 19,1 %), Behandlungsunterbrechungen (15,7 % gegenüber 33,8 %) und Behandlungsabbrüchen (1,4 % gegenüber 4,4 %) aufgrund dermatologischer Nebenwirkungen.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (0,5 %), traten bei 9 % der Patienten auf, die mit Amivantamab als Monotherapie behandelt wurden. Zu den weiteren berichteten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung und sonstige Augenerkrankungen. Alle Ereignisse waren Grad 1–2 zuzuordnen.

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (0,3 %), traten bei 11 % der mit Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed behandelten Patienten auf. Zu den weiteren berichteten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung, Uveitis und sonstige Augenerkrankungen. Alle Ereignisse waren Grad 1–2 zuzuordnen (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (2,6 %) traten bei Patienten auf, die mit Amivantamab in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden. Zu den weiteren berichteten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung und sonstige Augenerkrankungen. Die meisten Ereignisse waren Grad 1–2 (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen begrenzt klinische Daten für Amivantamab bei Patienten ab 75 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt wurde kein Unterschied hinsichtlich der Sicherheit zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und Patienten < 65 Jahren festgestellt.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutisch angewendeten Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. In klinischen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC wurden 4 von 1 862 Patienten (0,2 %), die mit Rybrevant behandelt und auf das Vorliegen von Antikörpern gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies,* ADA) untersucht werden konnten, positiv auf behandlungsbedingte Anti-Amivantamab-Antikörper getestet. Es gab keine Hinweise auf Änderungen in Bezug auf die Pharmakokinetik oder das Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil aufgrund von Anti-Amivantamab-Antikörpern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einer klinischen Studie, bei der Patienten Dosen bis zu 2 100 mg intravenös erhielten, wurde keine maximal verträgliche Dosis ermittelt. Es ist kein spezifisches Antidot für eine Amivantamab-Überdosierung bekannt. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung mit Rybrevant abgebrochen werden. Der Patient soll auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden. Adäquate allgemein supportive Maßnahmen sollen umgehend eingeleitet werden, bis die klinische Toxizität nachgelassen oder sich vollständig zurückgebildet hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, ATC-Code: L01FX18

Wirkmechanismus

Amivantamab ist ein vollhumaner, auf IgG1 basierender bispezifischer EGFR-MET-Antikörper mit niedrigem Fucoseanteil, der Immunzell-gerichtete Aktivität aufweist und gegen Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen, wie Exon-19-Deletionen, Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen und Exon-20-Insertionsmutationen, gerichtet ist. Amivantamab bindet an die extrazellulären Domänen von EGFR und MET.

Amivantamab unterbindet die EGFR- und MET-Signalfunktionen, indem es die Ligandenbindung blockiert und die Degradation von EGFR und MET fördert, wodurch Tumorwachstum und -progression verhindert werden. Die Expression von EGFR und MET auf der Oberfläche von Tumorzellen ermöglicht auch die zielgerichtete Destruktion dieser Zellen. Dies wird durch Immuneffektorzellen wie natürlichen Killerzellen und Makrophagen auf Basis antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) bzw. Trogozytose erreicht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Albumin

Amivantamab verringerte die Serumalbuminkonzentration, eine pharmakodynamische Wirkung der MET-Inhibition, typischerweise während der ersten 8 Wochen (siehe Abschnitt 4.8); danach stabilisierte sich die Albuminkonzentration während des weiteren Verlaufs der Behandlung mit Amivantamab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zuvor unbehandeltes NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rybrevant in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zur Osimertinib-Monotherapie bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit EGFR-mutiertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die nicht für eine kurative Therapie geeignet sind. Die Patientenproben mussten eine der beiden common EGFR-Mutationen aufweisen (Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation), die durch lokale Tests festgestellt wurden. Die Tumorgewebeproben (94 %) und/oder Plasmaproben (6 %) aller Patienten wurden lokal getestet, um den EGFR-Exon-19-Deletions- und/oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationsstatus zu bestimmen; dabei kam bei 65 % der Patienten eine Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR) und bei 35 % ein *Next Generation Sequencing* (NGS) zum Einsatz.

Insgesamt wurden 1 074 Patienten zu der Behandlung mit Rybrevant in Kombination mit Lazertinib, der Osimertinib-Monotherapie oder der Lazertinib-Monotherapie, jeweils bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität, randomisiert (2:2:1). Rybrevant wurde intravenös in der Dosierung 1 050 mg (bei Patienten < 80 kg) oder 1 400 mg (bei Patienten ≥ 80 kg) einmal wöchentlich, jeweils über 4 Wochen und danach ab Woche 5 alle 2 Wochen angewendet. Lazertinib wurde in der Dosierung 240 mg oral einmal täglich angewendet. Osimertinib wurde in der Dosierung 80 mg oral einmal täglich angewendet. Die Randomisierung wurde nach EGFR-Mutationstyp (Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation), ethnischer Abstammung (asiatisch oder nicht-asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (ja oder nein) stratifiziert.

Die demografischen Kennzahlen und die krankheitsbezogenen Parameter waren bei Baseline in allen Behandlungsarmen ausgewogen. Das mediane Alter betrug 63 (Spanne: 25–88) Jahre, wobei 45 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren; 62 % waren weiblich, 59 % asiatischer und 38 % kaukasischer Abstammung. Der Performance-Status der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) bei Baseline betrug 0 (34 %) oder 1 (66 %); 69 % hatten nie geraucht, 41 % hatten in der Vorgeschichte Hirnmetastasen und 90 % hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Krebs im Stadium IV. Im Hinblick auf den EGFR-Mutationsstatus lagen bei 60 % Exon-19-Deletionen und bei 40 % Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen vor.

Rybrevant in Kombination mit Lazertinib zeigte in der BICR-Beurteilung (*blinded independent central review*) eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*progression free survival,* PFS).

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Rybrevant in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib (siehe Tabelle 10 und Abbildung 2).

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der MARIPOSA-Studie

	Rybrevant + Lazertinib (n = 429)	**Osimertinib (n = 429)**
Progressionsfreies Überleben (PFS)[a]		
Anzahl der Ereignisse	192 (45 %)	252 (59 %)
Median, Monate (95 % KI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Hazard Ratio (95 % KI); p-Wert	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der MARIPOSA-Studie

	Rybrevant + Lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Ereignisse	173 (40 %)	217 (51 %)
Median, Monate (95 % KI)	NA (42,9; NA)	36,7 (33,4; 41,0)
Hazard Ratio (95 % KI); p-Wert	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,0048	
Objektive Ansprechrate (ORR)[a, b]		
ORR, % (95 % KI)	80 % (76 %; 84 %)	77 % (72 %; 81 %)
Dauer des Ansprechens (DOR)[a, b]		
Median, Monate (95 % KI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = verblindete unabhängige zentrale Überprüfung; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht abschätzbar.
Die PFS-Ergebnisse stammen aus dem Daten-Cut-off 11. August 2023, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,0 Monaten. Die Ergebnisse für DOR (*Duration of Response*, Dauer des Ansprechens) und ORR (*Objective Response Rate*, Objektive Ansprechrate) stammen aus dem Daten-Cut-off 13. Mai 2024, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,3 Monaten. Die Ergebnisse für OS stammen aus dem Daten-Cut-off 04. Dezember 2024 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,8 Monaten.

[a] BICR nach RECIST v1.1.

[b] Basierend auf bestätigten Respondern.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS bei zuvor unbehandelten NSCLC-Patienten nach BICR -Beurteilung

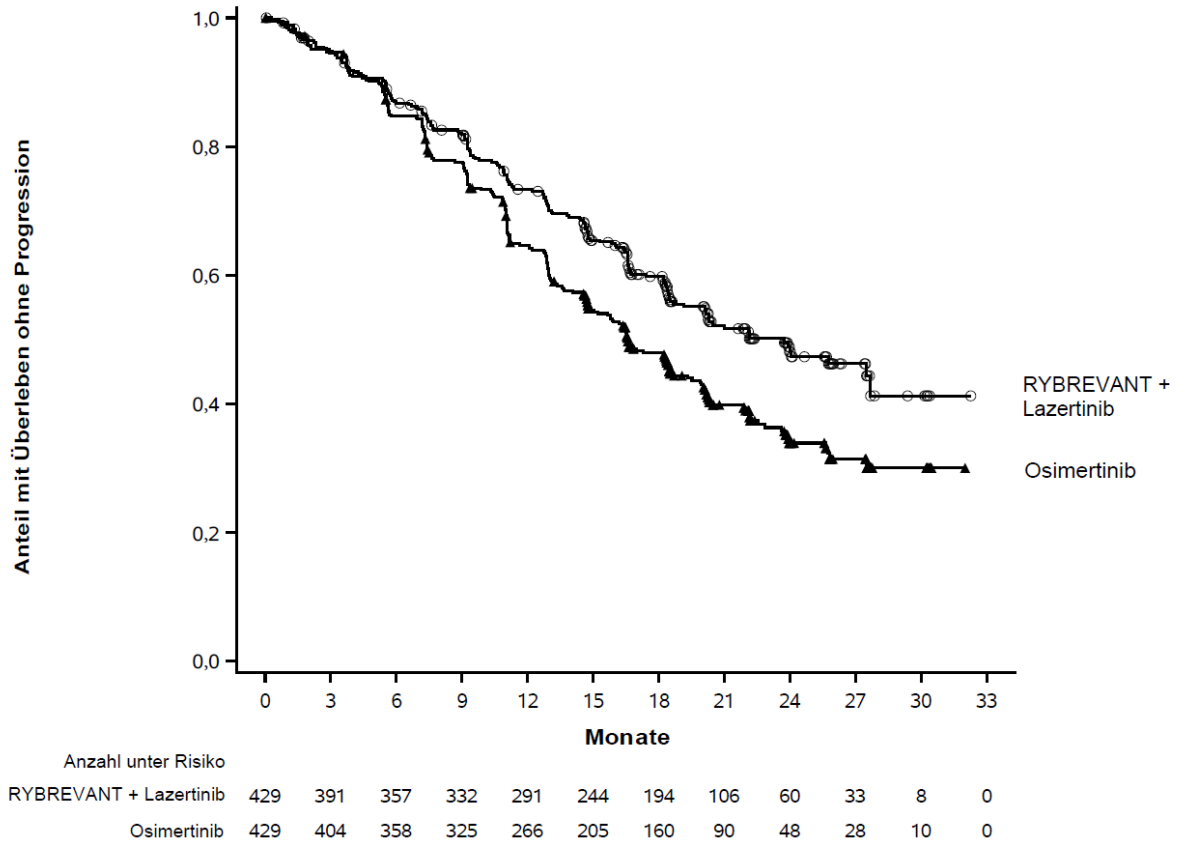
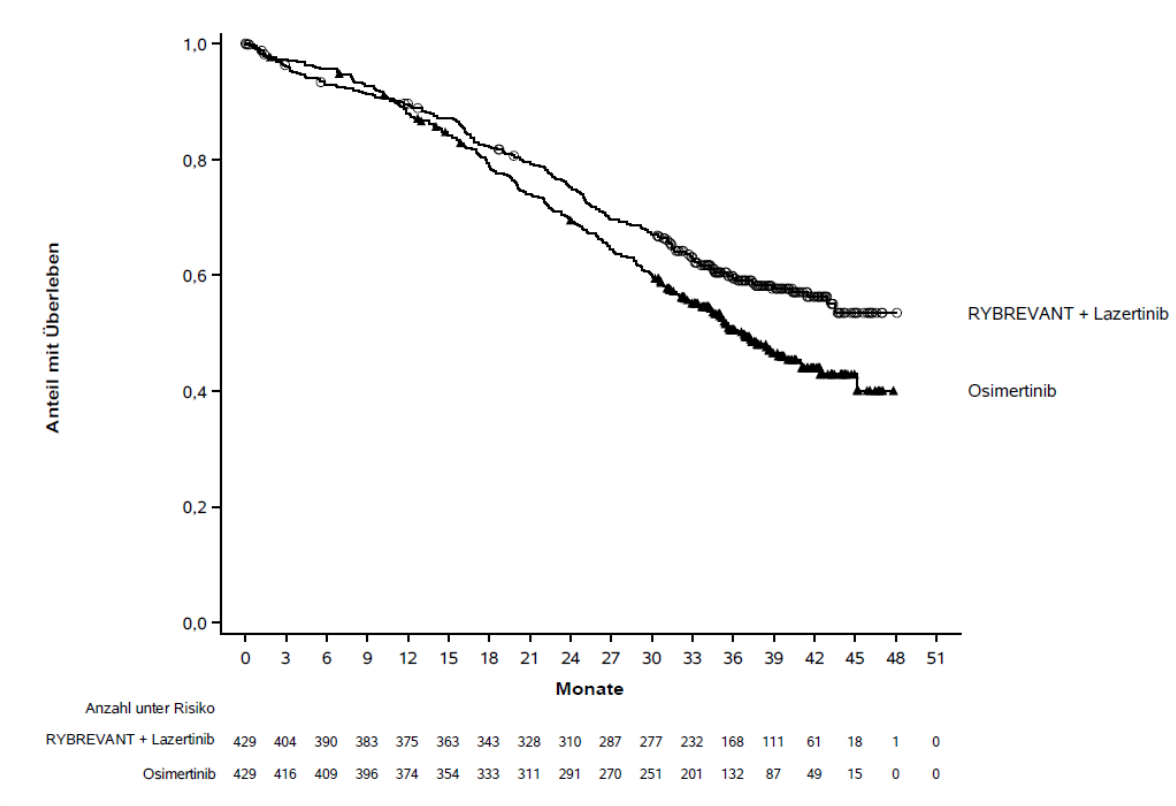


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei zuvor unbehandelten NSCLC-Patienten



Die intrakranielle ORR und DOR mittels BICR waren vorab festgelegte Endpunkte in MARIPOSA. In der Subgruppe von Patienten mit intrakraniellen Läsionen bei Baseline wurde für die Kombination von Rybrevant und Lazertinib eine vergleichbare intrakranielle ORR wie die der Kontrollgruppe gezeigt. Von allen Patienten in der MARIPOSA-Studie lagen serielle Gehirn-MRT gemäß Prüfplan vor, um das intrakranielle Ansprechen und die Dauer des Ansprechens zu beurteilen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Intrakranielle ORR und DOR nach BICR-Beurteilung bei Patienten mit intrakraniellen Läsionen bei Baseline - MARIPOSA

	Rybrevant + Lazertinib (n = 180)	**Osimertinib (n = 186)**
Beurteilung des Ansprechens intrakranieller Tumoren		
Intrakranielle ORR (CR + PR), % (95 % KI)	78 % (71 %; 84 %)	77 % (71 %; 83 %)
Komplette Remission	64 %	59 %
Intrakranielle DOR		
Anzahl der Responder	140	144
Median, Monate (95 % KI)	35,0 (20,4; NA)	25,1 (22,1; 31,2)

KI = Konfidenzintervall
NA = nicht abschätzbar
Die Ergebnisse für die intrakranielle ORR und DOR stammen aus dem Daten-Cut-off 04. Dezember 2024, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,8 Monaten.

Zuvor behandeltes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (MARIPOSA-2)

Bei MARIPOSA-2 handelt es sich um eine randomisierte (2:2:1), offene, multizentrische Phase-3-Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (ein Mutationstest konnte zum oder nach dem Zeitpunkt der Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung durchgeführt werden. Der Test musste zum Zeitpunkt des Studieneintritts nicht wiederholt werden, wenn der EGFR-Mutationsstatus zuvor festgestellt worden war) nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) der dritten Generation. Insgesamt wurden 657 Patienten in die Studie randomisiert, von denen 263 Carboplatin und Pemetrexed (CP) erhielten und 131 Rybrevant in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (Rybrevant-CP). Zusätzlich wurden 263 Patienten randomisiert, die Rybrevant in Kombination mit Lazertinib, Carboplatin und Pemetrexed in einem separaten Studienarm erhielten. Rybrevant wurde intravenös in einer Dosis von 1 400 mg (bei Patienten < 80 kg) oder 1 750 mg (bei Patienten ≥ 80 kg) einmal wöchentlich über 4 Wochen angewendet, dann alle 3 Wochen mit einer Dosis von 1 750 mg (bei Patienten < 80 kg) oder 2 100 mg (bei Patienten ≥ 80 kg) ab Woche 7 bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Carboplatin wurde intravenös mit einer Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 5 mg/ml pro Minute (*area under the curve*, AUC 5) einmal alle 3 Wochen für bis zu 12 Wochen angewendet. Pemetrexed wurde in einer Dosierung von 500 mg/m^2 einmal alle 3 Wochen intravenös bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität angewendet.

Die Patienten wurden nach Osimertinib-Therapielinie (Erst- oder Zweitlinie), Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (ja oder nein) und asiatischer Abstammung (ja oder nein) stratifiziert.

Bei den 394 Patienten, die in den Rybrevant-CP-Arm oder den CP-Arm randomisiert wurden, betrug der Altersmedian 62 Jahre (Spanne: 31 bis 85 Jahre), wobei 38 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren; 60 % waren weiblich; 48 % waren asiatischer und 46 % kaukasischer Abstammung. Der ECOG-Performance-Status betrug bei Baseline 0 (40 %) oder 1 (60 %); 66 % hatten nie geraucht; 45 % hatten Hirnmetastasen in der Anamnese und 92 % hatten bei der Erstdiagnose Krebs im Stadium IV.

Rybrevant in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*progression free survival,* PFS) im Vergleich zu Carboplatin und Pemetrexed, mit einer HR von 0,48 (95 % KI: 0,36; 0,64; $p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse für das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 18,6 Monaten für Rybrevant-CP und etwa 17,8 Monaten für CP betrug die OS HR 0,73 (95 % KI: 0,54; 0,99; $p = 0,0386$). Dies war statistisch nicht signifikant (getestet mit einem vorgegebenen Signifikanzniveau von 0,0142).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus MARIPOSA-2

	Rybrevant + Carboplatin + Pemetrexed (n = 131)	**Carboplatin+ Pemetrexed (n = 263)**
Progressionsfreies Überleben (PFS)[a]		
Anzahl der Ereignisse (%)	74 (57)	171 (65)
Median, Monate (95 % KI)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (95 % KI); *p*-Wert	0,48 (0,36; 0,64); $p < 0,0001$	

Tabelle 12: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus MARIPOSA-2

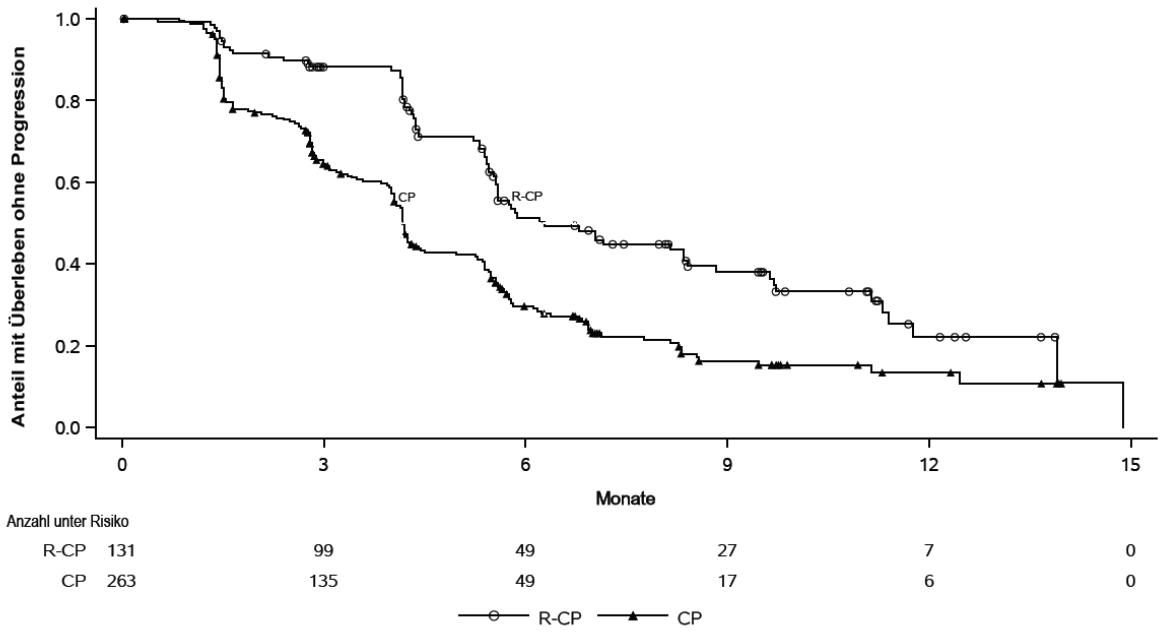
	Rybrevant + Carboplatin + Pemetrexed (n = 131)	Carboplatin+ Pemetrexed (n = 263)
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Ereignisse (%)	65 (50)	143 (54)
Median, Monate (95 % KI)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (95 % KI); *p*-Wert[b]	0,73 (0,54; 0,99); $p = 0,0386$	
Objektive Ansprechrate[a]		
ORR, % (95 % KI)	64 % (55 %; 72 %)	36 % (30 %; 42 %)
Odds Ratio (95 % KI); *p*-Wert	3,10 (2,00; 4,80); $p < 0,0001$	
Dauer des Ansprechens (DOR)[a]		
Median, Monate (95 % KI)	6,90 (5,52; NA)	5,55 (4,17; 9,56)
Patienten mit DOR ≥ 6 Monate	31,9 %	20,0 %

KI = Konfidenzintervall
NA = nicht abschätzbar
Die PFS-, DOR- und ORR-Ergebnisse beziehen sich auf den Datenstichtag 10. Juli 2023, als die Hypothesentests und die endgültige Analyse für diese Endpunkte durchgeführt wurden. Die OS-Ergebnisse beziehen sich auf den Datenstichtag 26. April 2024 der zweiten OS-Zwischenanalyse.

[a] Verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR)

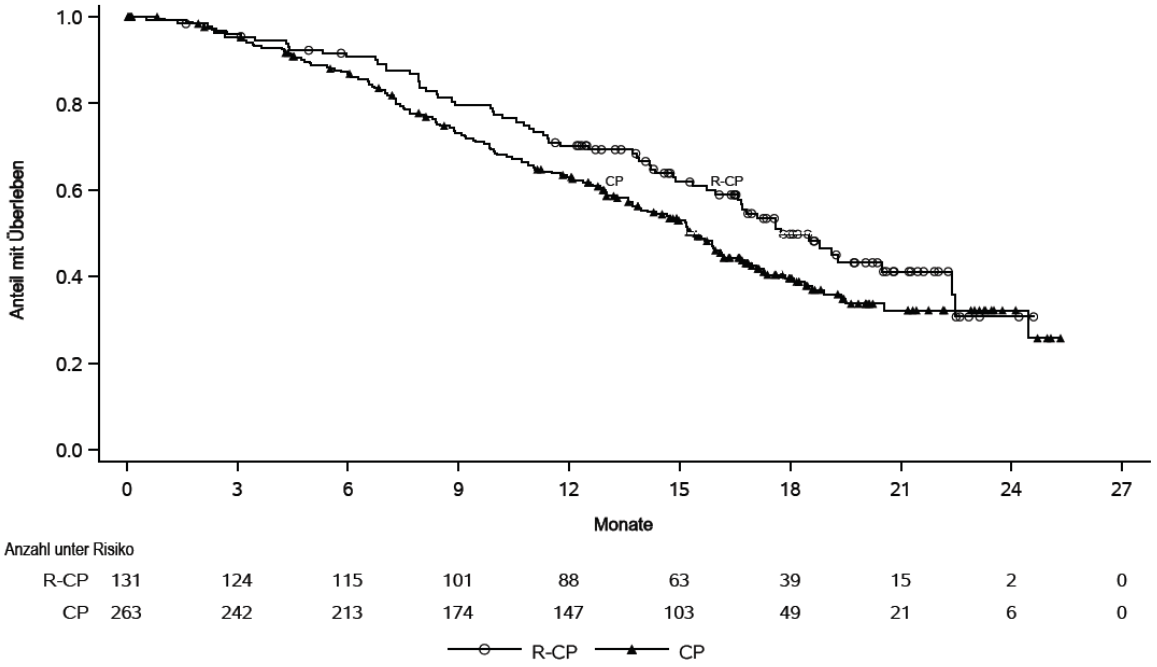
[b] Der p-Wert wird mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,0142 verglichen. Somit sind die OS-Ergebnisse bei der zweiten Zwischenanalyse nicht signifikant.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des PFS bei zuvor behandelten NSCLC-Patienten gemäß BICR-Bewertung



Der PFS-Nutzen von Rybrevant-CP im Vergleich zu CP war in allen analysierten vordefinierten Untergruppen konsistent, einschließlich ethnischer Abstammung, Alter, Geschlecht, Raucheranamnese und ZNS-Metastasenstatus bei Studienaufnahme.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei zuvor behandelten NSCLC-Patienten



Wirksamkeitsdaten zu intrakraniellen Metastasen
Patienten mit asymptomatischen oder zuvor behandelten und stabilen intrakraniellen Metastasen kamen für die Randomisierung von MARIPOSA-2 in Frage.

Die Behandlung mit Rybrevant-CP war mit einem numerischen Anstieg der intrakraniellen objektiven Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) (23,3 % für Rybrevant-CP gegenüber 16,7 % für CP, Odds Ratio von 1,52; 95 % KI (0,51; 4,50)) und einer intrakraniellen Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) (13,3 Monate; 95 % KI (1,4; NA) im Rybrevant-CP-Arm gegenüber 2,2 Monaten; 95 % KI (1,4; NA) im CP-Arm) verbunden. Die mediane Nachbeobachtungszeit von Rybrevant-CP betrug etwa 18,6 Monate.

Zuvor unbehandeltes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon-20-Insertionsmutationen (PAPILLON)

Bei PAPILLON handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-3-Studie zum Vergleich der Behandlung mit Rybrevant in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed mit einer Chemotherapie allein (Carboplatin und Pemetrexed) bei Patienten mit nicht vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR. Bei allen 308 Patienten wurden Tumorgewebe- (92,2 %) und/oder Plasmaproben (7,8 %) lokal untersucht, um den EGFR-Exon-20-Insertionsmutationsstatus zu bestimmen. Dabei wurde bei 55,5 % der Patienten *Next Generation Sequencing* (NGS) und/oder bei 44,5 % der Patienten die Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR) verwendet. Zentrale Testungen wurden auch durchgeführt mittels AmoyDx® LC10 Gewebetest, Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test und Guardant 360® CDx Plasmatest.

Patienten mit Hirnmetastasen beim Screening kamen für die Teilnahme in Frage, sobald sie definitiv behandelt wurden, klinisch stabil und asymptomatisch waren und seit mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung keine Corticosteroidbehandlung mehr erhielten.

Rybrevant wurde intravenös in einer Dosis von 1 400 mg (bei Patienten < 80 kg) bzw. 1 750 mg (bei Patienten ≥ 80 kg) einmal wöchentlich über 4 Wochen angewendet, dann alle 3 Wochen mit einer Dosis von 1 750 mg (bei Patienten < 80 kg) oder 2 100 mg (bei Patienten ≥ 80 kg) ab Woche 7 bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Carboplatin wurde intravenös mit einer Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 5 mg/ml pro Minute (*area under the curve*, AUC 5) einmal alle 3 Wochen für bis zu 12 Wochen angewendet. Pemetrexed wurde in einer Dosierung von 500 mg/m^2 einmal alle 3 Wochen intravenös bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität angewendet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 oder 1) und Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (ja oder nein). Patienten, die in den Behandlungsarm mit Carboplatin und Pemetrexed randomisiert wurden und bei denen sich eine Krankheitsprogression bestätigt hatte, hatten die Möglichkeit, als Folgetherapie Amivantamab als Monotherapie zu erhalten (Crossover).
Insgesamt wurden 308 Patienten (1:1) randomisiert: 153 in den Behandlungsarm mit Rybrevant, Carboplatin und Pemetrexed und 155 in den Behandlungsarm mit Carboplatin und Pemetrexed. Der Altersmedian betrug 62 Jahre (Spanne: 27 bis 92 Jahre), wobei 39 % der Patienten ≥ 65 Jahre waren; 58 % waren weiblich; 61 % waren asiatischer und 36 % waren kaukasischer Abstammung. Der ECOG-Performance-Status betrug bei Baseline 0 (35 %) oder 1 (64 %); 58 % hatten nie geraucht; 23 % hatten Hirnmetastasen in der Anamnese und 84 % hatten bei der Erstdiagnose Krebs im Stadium IV.

Der primäre Endpunkt für PAPILLON war das PFS (*progression free survival*), das anhand des BICR (*blinded independent central review*) bewertet wurde. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 14,9 Monate (Bereich: 0,3 bis 27,0).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus PAPILLON

	Rybrevant + Carboplatin + Pemetrexed (n = 153)	**Carboplatin + Pemetrexed (n = 155)**
Progressionsfreies Überleben (PFS)[a]		
Anzahl der Ereignisse	84 (55 %)	132 (85 %)
Median, Monate (95 % KI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95 % KI); *p*-Wert	0,395 (0,29; 0,52); $p < 0,0001$	
Objektive Ansprechrate[a, b]		
ORR, % (95 % KI)	73 % (65 %, 80 %)	47 % (39 %, 56 %)
Odds Ratio (95 % KI); *p*-Wert	3,0 (1,8; 4,8); $p < 0,0001$	
Komplette Remission	3,9 %	0,7 %
Partielle Remission	69 %	47 %
Gesamtüberleben (OS)[c]		
Anzahl der Ereignisse	40	52
Medianes OS, Monate (95 % KI)	NA (28,3; NA)	28,6 (24,4; NA)
HR (95 % KI); *p*-Wert	0,756 (0,50; 1,14); $p = 0,1825$	

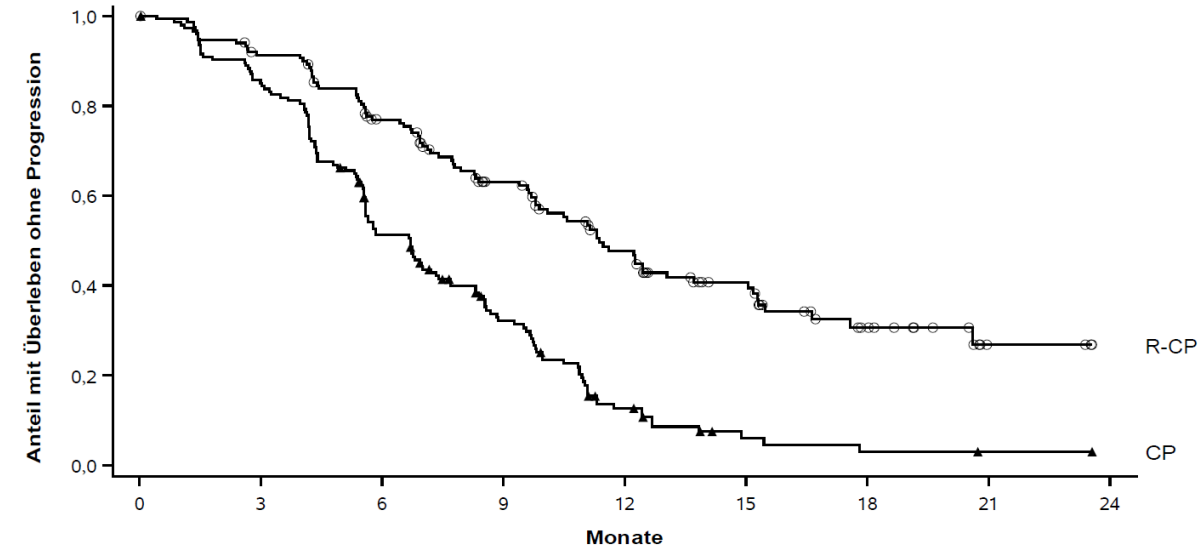
KI = Konfidenzintervall
NA = nicht abschätzbar

[a] Verblindete unabhängige zentrale Überprüfung nach RECIST v1.1

[b] Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung.

[c] Basierend auf den Ergebnissen einer aktualisierten OS-Analyse (*overall survival*) mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 20,9 Monaten. Die OS-Analyse wurde nicht um die potenziell verzerrenden Effekte des Crossover bereinigt (78 Patienten [50,3 %] im Carboplatin + Pemetrexed-Arm, die anschließend eine Rybrevant-Monotherapie erhielten).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des PFS bei zuvor unbehandelten NSCLC-Patienten gemäß BICR-Bewertung

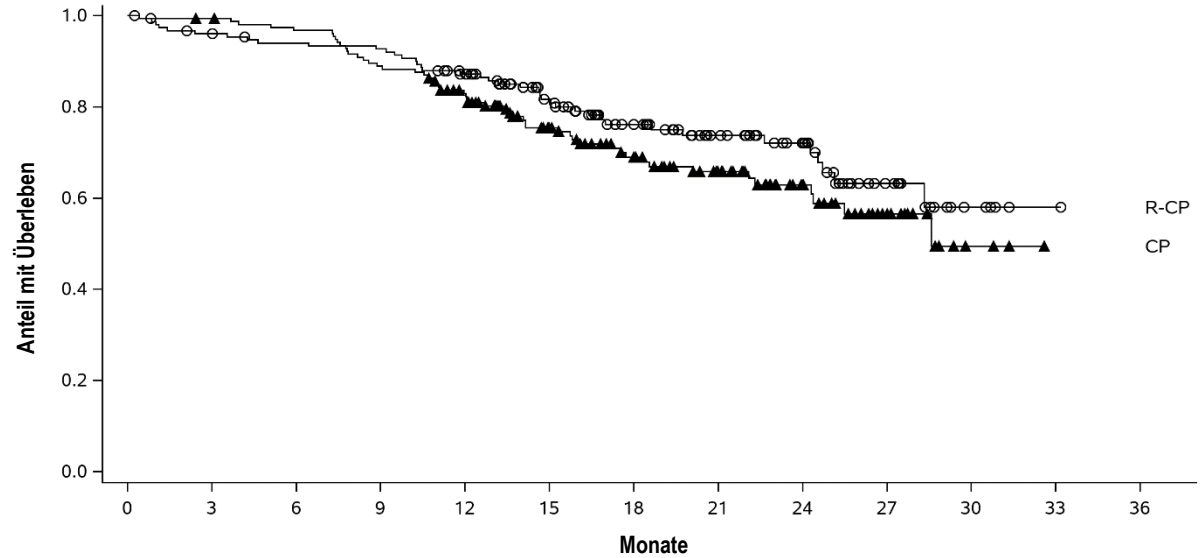


Anzahl unter Risiko

R-CP	153	135	105	74	50	33	15	3	0
CP	155	131	74	41	14	4	2	1	0

Der PFS-Vorteil von Rybrevant in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin und Pemetrexed war in allen vordefinierten Untergruppen konsistent: Hirnmetastasen bei Studienaufnahme (ja oder nein), Alter (< 65 oder ≥ 65), Geschlecht (männlich oder weiblich), ethnische Zugehörigkeit (asiatisch oder nicht asiatisch), Gewicht (< 80 kg oder ≥ 80 kg), ECOG-Performance-Status (0 oder 1) und Raucheranamnese (ja oder nein).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei zuvor unbehandelten NSCLC-Patienten



Anzahl unter Risiko

R-CP	153	144	139	137	124	96	72	53	38	16	5	1	0
CP	155	153	148	136	121	88	70	53	33	17	3	0	0

Zuvor behandeltes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon-20-Insertionsmutationen (CHRYSALIS)

CHRYSALIS ist eine multizentrische, offene Multi-Kohorten-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rybrevant bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. Die Wirksamkeit wurde bei 114 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC untersucht, die Exon-20-Insertionsmutationen im EGFR-Gen aufwiesen, deren Tumor während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie fortgeschritten war und deren mediane Nachbeobachtungszeit 12,5 Monate betrug. Tumorgewebe- (93 %) oder Plasmaproben (10 %) wurden für alle Patienten lokal getestet, um den EGFR-Exon-20-Insertionsmutations-Status mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) bei 46 % der Patienten und/oder mittels Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR) bei 41 % der Patienten nachzuweisen; bei 4 % der Patienten wurden die Testmethoden nicht angegeben. Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen oder mit einer ILD in der Vorgeschichte, die innerhalb der letzten 2 Jahre eine Behandlung mit langwirksamen Steroiden oder anderen Immunsuppressiva erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen. Rybrevant wurde intravenös in einer Dosierung von 1 050 mg bei Patienten < 80 kg oder 1 400 mg bei Patienten ≥ 80 kg einmal wöchentlich über 4 Wochen und anschließend alle 2 Wochen beginnend ab Woche 5 angewendet, bis kein klinischer Nutzen mehr bestand oder eine inakzeptable Toxizität auftrat. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die vom Prüfer bewertete Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), definiert als bestätigte komplette Remission (*complete response*, CR) oder partielle Remission (*partial response*, PR) gemäß RECIST v1.1. Darüber hinaus wurde der primäre Endpunkt im Rahmen einer verblindeten unabhängigen zentralen Überprüfung (*blinded independent central review*, BICR) bewertet. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörte die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR).

Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Spanne: 36–84), wobei 41 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren; 61 % waren weiblich; 52 % waren asiatischer und 37 % kaukasischer Abstammung. Die mediane Zahl der vorangegangenen Therapien betrug 2 (Spanne: 1 bis 7 Therapien). Bei Baseline hatten 29 % einen ECOG-Performance-Status von 0 und 70 % einen ECOG-Performance-Status von 1; 57 % hatten nie geraucht; 100 % hatten Krebs im Stadium IV; 25 % waren bereits wegen Hirnmetastasen behandelt worden. Insertionen in Exon-20 wurden an 8 verschiedenen Genloci beobachtet; die häufigsten Genloci waren A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) und N771 (11 %).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus CHRYSALIS

	Prüferbeurteilung (N = 114)
Gesamtansprechrate[a, b] (95 % KI)	37 % (28 %, 46 %)
Komplette Remission	0 %
Partielle Remission	37 %
Dauer des Ansprechens	
Median[c] (95 % KI), Monate	12,5 (6,5; 16,1)
Patienten mit DOR ≥ 6 Monate	64 %

KI = Konfidenzintervall

[a] Bestätigtes Ansprechen

[b] ORR- und DOR-Ergebnisse nach Beurteilung durch Prüfärzte stimmten mit denen überein, die durch BICR-Beurteilung berichtet wurden. Die ORR gemäß BICR-Beurteilung betrug 43 % (34 %, 53 %) mit einer CR-Rate von 3 % und einer PR-Rate von 40 %. Die mediane DOR gemäß BICR-Beurteilung betrug 10,8 Monate (95 % KI: 6,9; 15,0). Der Anteil der Patienten mit DOR ≥ 6 Monate gemäß BICR-Beurteilung betrug 55 %.

[c] Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung

Antitumorale Aktivität wurde quer durch die untersuchten Mutations-Subtypen beobachtet.

Ältere Patienten

Insgesamt wurde kein Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und Patienten < 65 Jahren festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rybrevant eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Basierend auf Daten zur Monotherapie steigt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{1\ Woche}$) von Amivantamab im Dosisbereich von 350 bis 1 750 mg proportional.

Auf der Grundlage von Simulationen des populationspharmakokinetischen Modells war die $AUC_{1\ Woche}$ nach der fünften Dosis im 2-wöchentlichen Dosierungsschema etwa 2,8-fach und nach der vierten Dosis im 3-wöchentlichen Dosierungsschema 2,6-fach höher. Steady-State-Konzentrationen von Amivantamab wurden sowohl im 3-wöchentlichen als auch im 2-wöchentlichen Dosierungsschema in Woche 13 erreicht, und die systemische Akkumulation betrug das 1,9-Fache.

Verteilung

Auf Grundlage der individuellen Amivantamab-PK-Parameterschätzungen in der Populations-PK-Analyse beträgt das geometrische Mittel (CV %) des Gesamtverteilungsvolumens nach Anwendung der empfohlenen Dosis von Rybrevant 5,12 l (27,8 %).

Elimination

Auf Grundlage der individuellen Amivantamab-PK-Parameterschätzungen in der Populations-PK-Analyse beträgt das geometrische Mittel (CV %) der linearen Clearance (CL) und der terminalen Halbwertszeit in Verbindung mit der linearen Clearance 0,266 l/Tag (30,4 %) bzw. 13,7 Tage (31,9 %).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Amivantamab bezogen auf das Alter (21–88 Jahre) festgestellt.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit leichter (60 ≤ Kreatinin-Clearance [*creatinine clearance*, CrCl] < 90 ml/min), mittelschwerer (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) oder schwerer (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung wurde keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Amivantamab beobachtet. Die Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung sind begrenzt (n = 1), es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Auswirkung einer terminalen Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) auf die Pharmakokinetik von Amivantamab ist nicht bekannt.

Beeinträchtigung der Leber

Eine Auswirkung von Leberfunktionsänderungen auf die Elimination von Amivantamab ist unwahrscheinlich, da IgG1-basierte Moleküle wie Amivantamab nicht über die Leber metabolisiert werden.

Bei leichter [(Gesamtbilirubin ≤ ULN (*upper limit of normal*, oberer Normbereich) und AST > ULN) oder (ULN < Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN)] oder mittelschwerer (1,5 x ULN < Gesamtbilirubin ≤ 3 x ULN und beliebiger AST-Spiegel) Beeinträchtigung der Leber wurde keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Amivantamab beobachtet. Die Daten von Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber sind begrenzt (n = 1), es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Auswirkung einer schweren (Gesamtbilirubin > 3 x ULN) Beeinträchtigung der Leber auf die Pharmakokinetik von Amivantamab ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Rybrevant wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zum Nachweis des kanzerogenen Potenzials von Amivantamab durchgeführt. Routinemäßige Genotoxizitäts- und Kanzerogenitätsstudien sind in der Regel nicht auf biologische Arzneimittel anwendbar, da große Proteine nicht in Zellen eindringen und nicht mit DNA oder chromosomalem Material interagieren können.

Reproduktionstoxikologie

Es wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Reproduktion und die fetale Entwicklung zu bewerten. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Anwendung von Amivantamab jedoch zu Schäden des Fetus oder zu Entwicklungsanomalien führen. Wie in der Literatur beschrieben kann die Verringerung, Ausschaltung oder Unterbrechung der embryofetalen oder maternalen EGFR-Signalübertragung die Einnistung verhindern, zum Verlust des Embryos in verschiedenen Gestationsstadien führen (durch Auswirkungen auf die Plazentaentwicklung), Entwicklungsanomalien in verschiedenen Organen hervorrufen oder zum frühen Tod von überlebenden Feten führen. In ähnlicher Weise war auch die Ausschaltung von MET oder seines Liganden, des Hepatozyten-Wachstumsfaktors (*hepatocyte growth factor*, HGF), für Embryonen letal, da es zu schweren Defekten bei der Plazentaentwicklung und Defekten der fetalen Muskelentwicklung in verschiedenen Organen kam. Es ist bekannt, dass humanes IgG1 plazentagängig ist, daher besteht die Möglichkeit, dass Amivantamab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übertragen wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.)
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Polysorbat 80 (E 433)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Zubereitung der Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung wurde über einen Zeitraum von 10 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und Raumlicht nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

7 ml Konzentrat mit 350 mg Amivantamab in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumdichtung mit Flip-off-Kappe. Packungsgröße:
1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bereiten Sie die Lösung für die intravenöse Infusion unter Anwendung aseptischer Techniken wie folgt vor:

Vorbereitung

- Bestimmen Sie die erforderliche Dosis und die Anzahl der benötigten Rybrevant-Durchstechflaschen auf Basis des Ausgangsgewichts des Patienten (siehe Abschnitt 4.2). Jede Durchstechflasche enthält 350 mg Amivantamab.
- Beim 2-wöchentlichen Dosierungsschema erhalten Patienten < 80 kg 1 050 mg und Patienten ≥ 80 kg 1 400 mg einmal wöchentlich für insgesamt 4 Dosen, dann beginnend in Woche 5 alle 2 Wochen.
- Beim 3-wöchentlichen Dosierungsschema erhalten Patienten < 80 kg 1 400 mg einmal wöchentlich für insgesamt 4 Dosen, dann beginnend in Woche 7 alle 3 Wochen 1 750 mg, und Patienten ≥ 80 kg 1 750 mg einmal wöchentlich für insgesamt 4 Dosen, dann beginnend in Woche 7 alle 3 Wochen 2 100 mg.
- Prüfen Sie visuell, ob die Rybrevant-Lösung farblos bis hellgelb ist. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel vorhanden sind.
- Dem 250-ml-Infusionsbeutel ist die Menge an 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) zu entnehmen und anschließend zu verwerfen, die dem erforderlichen Volumen der Rybrevant-Lösung entspricht, die hinzugefügt wird (für jede Durchstechflasche ist 7 ml Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu verwerfen). Die Infusionsbeutel müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder einem Polyolefin-Gemisch (PP+PE) bestehen.
- Entnehmen Sie aus jeder benötigten Durchstechflasche 7 ml Rybrevant und geben Sie es in den Infusionsbeutel. Jede Durchstechflasche ist mit 0,5 ml überfüllt, um zu gewährleisten, dass ein ausreichendes Volumen entnommen werden kann. Das endgültige Volumen im Infusionsbeutel soll 250 ml betragen. Verwerfen Sie den nicht verwendeten Teil, der sich noch in der Durchstechflasche befindet.
- Drehen Sie den Beutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Unterziehen Sie das Produkt vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikelbildung und Verfärbung. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel vorhanden sind.

Anwendung

- Verabreichen Sie die verdünnte Lösung als intravenöse Infusion mit einem Infusionsset, das mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht-pyrogenen Inline-Filter aus Polyethersulfon (PES) mit geringer Proteinbindung (Porengröße 0,22 oder 0,2 µm) ausgestattet ist. Infusionssets müssen entweder aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE bestehen.
- Das Infusionsset mit Filter muss vor Beginn jeder Rybrevant-Infusion entweder mit 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchloridlösung vorgefüllt werden.
- Infundieren Sie Rybrevant nicht gleichzeitig mit anderen Substanzen über denselben intravenösen Zugang.
- Die verdünnte Lösung soll innerhalb von 10 Stunden (einschließlich Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) und Raumlicht angewendet werden.
- Aufgrund der Häufigkeit von IRRs bei der ersten Dosis soll Amivantamab in Woche 1 und Woche 2 in eine periphere Vene infundiert werden; in den darauffolgenden Wochen kann die Infusion über einen zentralen Zugang erfolgen, wenn das Risiko einer IRR geringer ist. Siehe Infusionsgeschwindigkeiten in Abschnitt 4.2.

Entsorgung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel, das nicht innerhalb von 10 Stunden angewendet wird, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/21/1594/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Dezember 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig