RYBREVANT®
(amivantamabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução para diluição para infusão

350 mg/7 mL

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Rybrevant®

amivantamabe solução para diluição para infusão

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão de 50 mg/mL de amivantamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 7 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 350 mg de amivantamabe em 7 mL de solução.

Excipientes: histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80, levometionina, edetato dissódico di-hidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Rybrevant® é indicado:

- em combinação com carboplatina e pemetrexede, para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

- em combinação com carboplatina e pemetrexede, para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com um inibidor de tirosina quinase (EGFR TKI) de terceira geração.

- como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 ativadoras do EGFR, cuja doença apresentou progressão durante ou após quimioterapia à base de platina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

CPNPC Localmente Avançado ou Metastático com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR

CPNPC não tratado anteriormente

O NSC3001 (PAPILLON) é um estudo de fase 3 randomizado, aberto e multicêntrico que compara o tratamento com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede ao tratamento com somente quimioterapia (carboplatina e pemetrexede) em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR sem tratamento prévio, conforme identificado por testes locais. Amostras de plasma de 209/308 (67,9%) pacientes foram testadas retrospectivamente usando Guardant360® CDx, identificando 155/209 (74,2%) amostras com mutação de inserção no éxon 20 do EGFR. 50/209 (23,9%) amostras não apresentaram mutação de inserção no éxon 20 do EGFR identificada. As 4/209 (1,9%) amostras restantes geraram um resultado de teste inválido.

Amostras de tecido tumoral (92,2%) e/ou plasma (7,8%) de todos os 308 pacientes foram testadas localmente para determinar o status da mutação de inserção no éxon 20 do EGFR usando sequenciamento de próxima geração (NGS) em 55,5% dos pacientes e/ou reação em cadeia da polimerase (PCR) em 44,5% dos pacientes.

Pacientes com metástases cerebrais na triagem foram elegíveis para participação, uma vez que tivessem sido definitivamente tratados, estivessem clinicamente estáveis, assintomáticos e estivessem sem tratamento com corticosteroides por pelo menos 2 semanas antes da randomização. Pacientes com histórico médico de doença pulmonar intersticial (DPI), DPI induzida por medicamentos, pneumonite por radiação que exigiu tratamento com esteróides ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa foram excluídos do estudo clínico.

Rybrevant® foi administrado por via intravenosa a 1400 mg (em pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (em pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, e depois a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (em pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (em pacientes ≥ 80 kg), começando na Semana 7 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A carboplatina foi administrada por via intravenosa na área sob a curva de concentração-tempo de 5 mg/mL por minuto (AUC 5) uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas. O pemetrexede foi administrado por via intravenosa a 500 mg/m^2 uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada por status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG), metástases cerebrais anteriores e uso prévio de inibidor de tirosina quinase (ITQ) do EGFR. Foi permitido que os pacientes randomizados para o braço com carboplatina e pemetrexede que apresentaram progressão da doença confirmada passassem para a monoterapia com **Rybrevant®**.

Um total de 308 pacientes foram randomizados (1:1) para receberem **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede (N = 153) ou carboplatina e pemetrexede (N = 155). A idade mediana foi de 62 anos (faixa: 27 a 92 anos), com 39% dos pacientes ≥ 65 anos de idade; 58% eram do sexo feminino; e 61% eram asiáticos e 36% eram caucasianos. O status de desempenho basal do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG) foi 0 (35%) ou 1 (65%); 58% nunca fumaram; 23% apresentavam histórico de metástase cerebral e 84% apresentavam câncer em Estágio IV no diagnóstico inicial.

Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede demonstrou uma melhora clínica e estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP), em comparação a carboplatina e pemetrexede, com Risco Relativo (RR) de 0,40 (IC de 95%: 0,30, 0,53; p < 0,0001), demonstrando uma redução de 61% no risco de progressão da doença ou morte nos pacientes. No momento da análise primária, a sobrevida global apresentou uma forte tendência sugestiva de um benefício na sobrevida a favor do braço tratado com **Rybrevant®,** no qual 65 pacientes (42%) randomizados para receberem carboplatina e pemetrexede passaram para a monoterapia com **Rybrevant®**. Uma proporção maior de pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede estava viva com 18 meses e 24 meses (74% e 72%, respectivamente), em comparação a pacientes tratados com carboplatina e pemetrexede (68% e 54%, respectivamente). Vide Tabela 1 para os dados completos de sobrevida global estratificados. As análises dos desfechos pós-progressão demonstraram que o benefício de SLP foi preservado durante as linhas de terapia subsequentes, com um acompanhamento médio de 14,9 (faixa: 0,3 a 27,0) meses.

Os resultados de eficácia do Estudo 3001 estão resumidos na Tabela 1, Figura 1 e Figura 2.

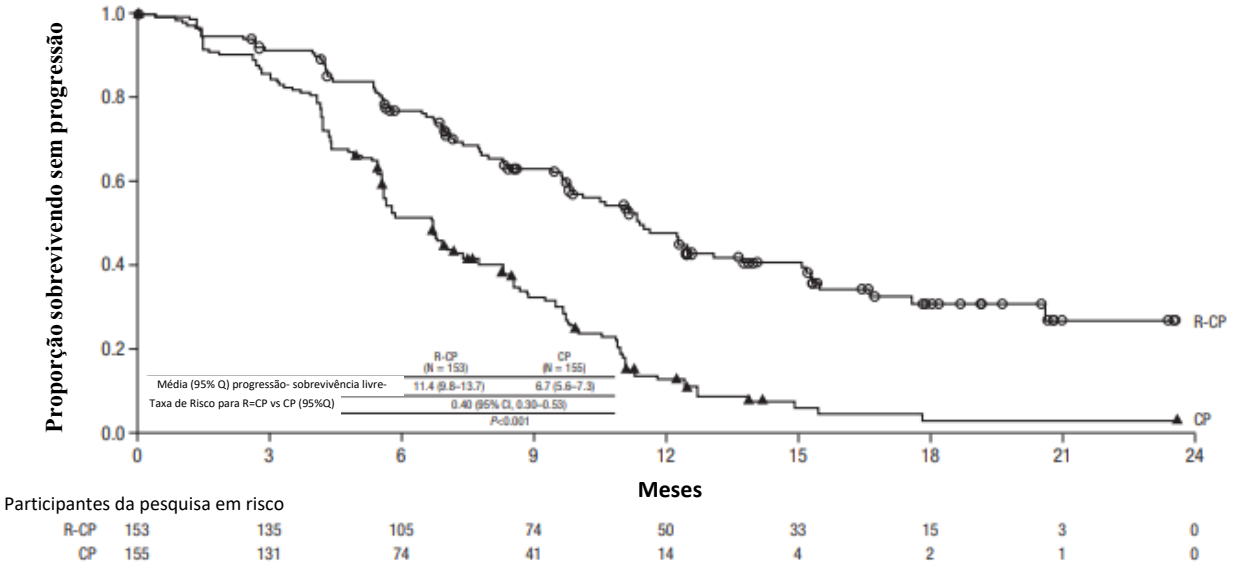
Tabela 1: Resultados de eficácia do Estudo 3001

	Rybrevant® + carboplatina+ pemetrexede (N=151)	**carboplatina+ pemetrexede (N=155)**
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)[a]		
Número de eventos (X% de maturidade)	84 (55%)	132 (85%)
Mediana, meses (IC de 95%)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
RR (IC de 95%); valor de p	0,40 (0,30; 0,53); p < 0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva (TRO)[a]		
TRO, % (IC de 95%)	73% (65%; 80%)	47% (39%; 56%)
Relação de probabilidade (IC de 95%); valor de p	3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001	
Resposta completa	3,9%	0,7%
Resposta parcial	69%	47%
Duração da Resposta (DOR) [a‡]		
Mediana[b] (IC de 95%), meses	10,1 (8,5; 13,9)	5,6 (4,4; 6,9)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	77%	44%
Pacientes com DOR ≥ 12 meses	45%	11%
Sobrevida Global (SG)[b]		
Número de eventos	28	42
Mediana SG, meses (IC de 95%)	NE (NE; NE)	24,3 (22,0; NE)
RR (IC de 95%); valor de p	0,68 (0,42; 1,10); p=0,11	
Taxa de 6 meses livre de evento (IC de 95%)	0,94 (0,89; 0,97)	0,97 (0,92; 0,99)
Taxa de 12 meses livre de evento (IC de 95%)	0,86 (0,79; 0,91)	0,82 (0,74; 0,87)
Taxa de 18 meses livre de evento (IC de 95%)	0,74 (0,64; 0,82)	0,68 (0,58; 0,76)
Taxa de 24 meses livre de evento (IC de 95%)	0,72 (0,61; 0,81)	0,54 (0,37; 0,68)
Tempo até a Terapia Subsequente (TTS)[c]		
Número de pacientes que tiveram terapia subsequente (%)	58 (38%)	109 (70%)
Mediana, meses (IC de 95%)	17,7 (13,7; NE)	9,9 (8,6; 11,1)
RR (IC de 95%); valor de p	0,35 (0,25; 0,49); p < 0,0001	
SLP Após a Primeira Terapia Subsequente (SLP2)[d]		
Número de pacientes com a segunda progressão	33	61
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (22,8; NE)	17,3 (14,0; 21,5)
RR (IC de 95%); valor de p	0,49 (0,32; 0,76); p=0,001	

Tempo até a Progressão Sintomática (TPS)[e]		
Número de eventos	45 (29%)	64 (41%)
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (18,6; NE)	20,1 (13,1; NE)
RR (IC de 95%); valor p	0,67 (0,46; 0,98); p=0,039	

IC = Intervalo de Confiança
NE = Não Estimável
[a] Análise Central Independente Cega por RECIST v1.1
[b] Com base nos resultados da análise provisória do sistema operacional (OS). A análise OS não foi ajustada para os efeitos potencialmente confundidores do cruzamento (65 [42%] pacientes no braço carboplatina + pemetrexede que receberam tratamento subsequente em monoterapia com **Rybrevant®**).
[c] Definido como tempo desde a data de randomização até a data de início da terapia anticâncer subsequente após a descontinuação do tratamento do estudo.
[d] Definido como tempo desde a randomização até a data da segunda progressão objetiva da doença, após o início da terapia anticâncer subsequente, com base na avaliação do investigador (depois da usada para SLP) ou óbito, o que ocorresse primeiro.
[e] Definido como tempo desde a randomização até manifestação de novos sintomas ou de agravamento dos sintomas que fossem considerados pelo investigador como relacionados ao câncer de pulmão e que demandassem alteração no tratamento anticâncer e/ou intervenção clínica para controlar os sintomas, ou óbito, o que ocorrer primeiro.
‡ Em respondedores confirmados.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP em pacientes com CPNPC não tratado anteriormente por avaliação BICR



A análise de sensibilidade pré-planejada que avaliou a SLP conforme avaliada pelo investigador demonstrou uma redução de 62% no risco de progressão da doença ou óbito (média de 12,9 meses) em pacientes randomizados para o braço com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede (RR de 0,38 [IC de 95%: 0,29, 0,52, p < 0,001 nominal]), consistente com o que foi observado na avaliação BICR de SLP.

Além disso, consistente com a avaliação por BICR, os resultados da análise de DOR e TRO baseados na avaliação do investigador também demonstraram um benefício significativo do tratamento com **Rybrevant®** em combinação com

carboplatina e pemetrexede. A DOR média foi de 15,28 meses (IC de 95%: 10,87, NE) e a análise de TRO demonstrou atividade antitumoral significativamente melhor com um TRO de 66,0% (IC de 95%: 57,9, 73,5).

O benefício de SLP do **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede em comparação a carboplatina e pemetrexede foi consistente entre os subgrupos pré-definidos de metástases cerebrais no início do estudo (sim ou não), idade (< 65 ou ≥ 65), sexo (masculino ou feminino), raça (asiática ou não asiática), peso (< 80 kg ou ≥ 80 kg), status de desempenho ECOG (0 ou 1) e histórico de tabagismo (sim ou não). Vide Figura 2.

Figura 2: Forest Plot: Análise de subgrupo de SLP – NSC3001 (PAPILLON)

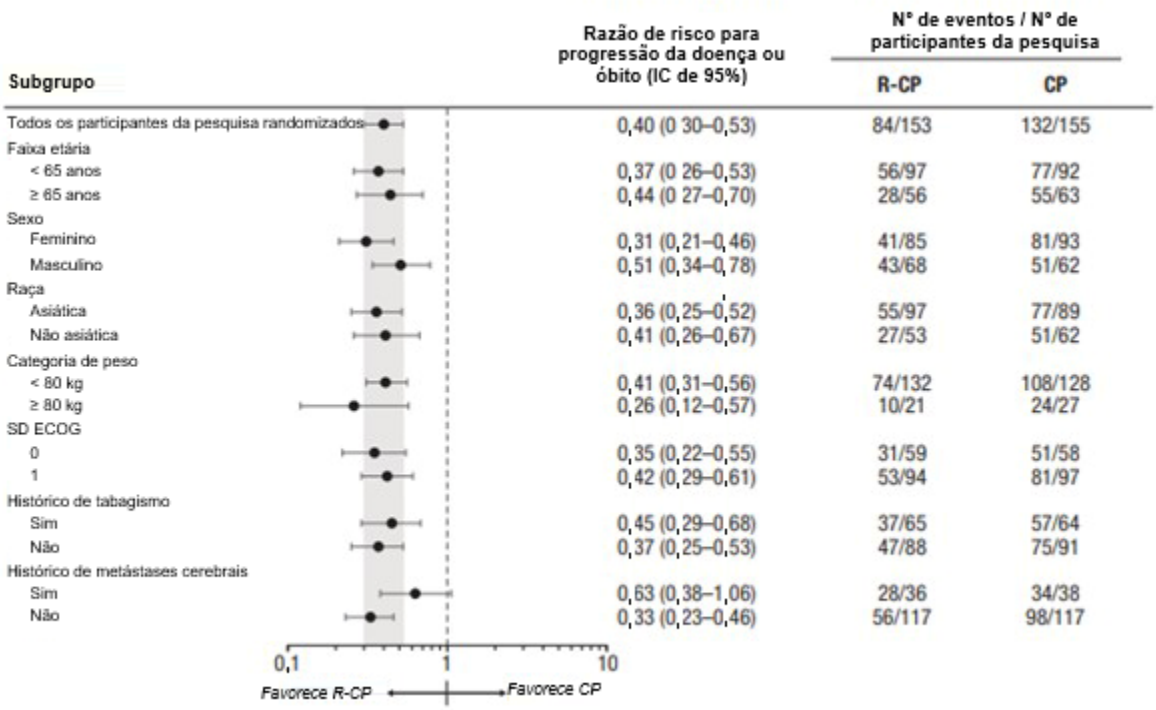
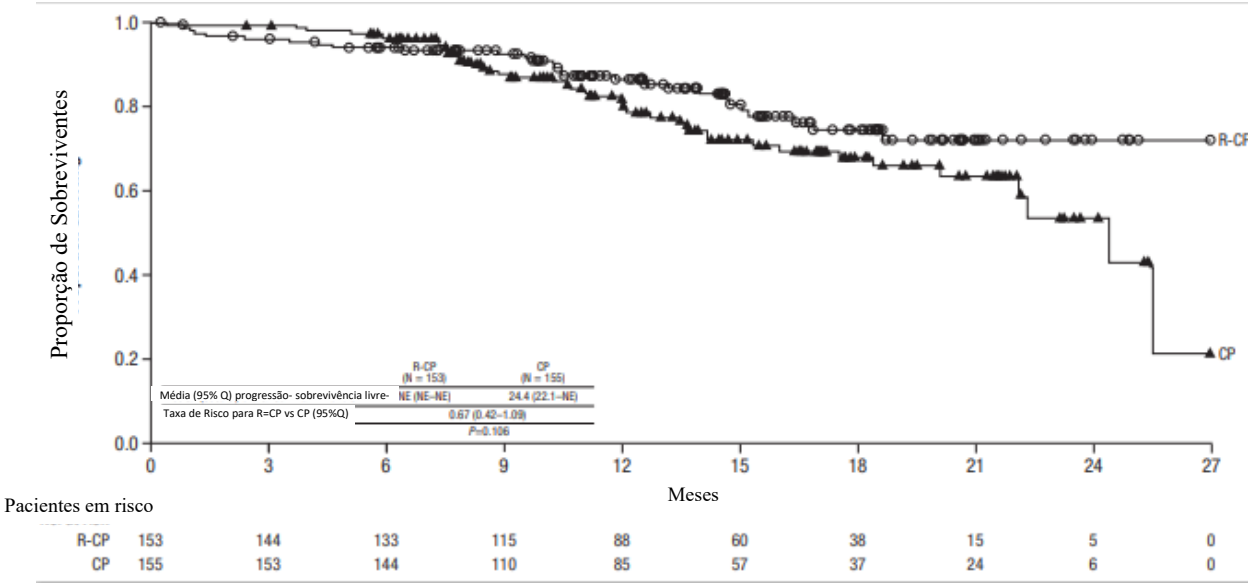


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de SG em pacientes com CPNPC não tratados anteriormente por avaliação BICR



Resultados relatados pelos pacientes (PRO)

Os sintomas relatados pelos pacientes e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foram eletronicamente coletados usando EORTC QLQ-C30 e PROMIS-PF. Esses instrumentos foram aplicados aproximadamente uma vez a cada 6 semanas até o final o tratamento. Eles foram então aplicados 30 dias após a última dose do tratamento, e depois a cada 12 semanas por um ano. A adesão foi alta no período basal (> 97%) e durante o tratamento (> 80% até o Ciclo 31) em ambos os braços. No período basal, os pacientes de ambos os braços de tratamento relataram baixa carga de sintomas e altos níveis de funcionalidade.

As análises dos PRO demonstraram que os benefícios clínicos de receber **Rybrevant®** com carboplatina e pemetrexede foram obtidos sem comprometer a QVRS. Em todas as escalas de PRO, a QVRS dos pacientes no período basal foi mantida durante o tratamento em ambos os braços.

As análises de tempo até a deterioração demonstraram que o tempo médio até o agravamento dos sintomas foi retardado de 2 a 5 meses para o **Rybrevant®** com carboplatina e pemetrexede, em comparação a carboplatina e pemetrexede sozinhos para dispneia (RR=0,75; IC de 95%: 0,55; 1,01), dor (RR=0,74; IC de 95%: 0,55; 1,00), insônia (RR=0,75; IC de 95%: 0,54; 1,04), diarreia (RR=0,67; IC de 95%: 0,47; 0,95), e náusea/vômito (RR=0,74; IC de 95%: 0,55; 0,98).

CPNPC previamente tratado

Pacientes com CPNPC previamente tratados com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR

A eficácia de **Rybrevant®** foi avaliada em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR (caracterizado por um teste validado no momento ou

após o diagnóstico de doença localmente avançada ou metastática, conforme identificado por testes locais ou centrais) em um estudo randomizado (2:2:1), aberto, multicêntrico, de fase 3 (MARIPOSA-2, NCT04988295). No estudo MARIPOSA-2, pacientes que receberam previamente osimertinibe receberam carboplatina e pemetrexede (CP, N = 263) ou **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede (**Rybrevant®**-CP, N = 131). **Rybrevant®** foi administrado por via intravenosa sob a dose de 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana por 4 semanas, depois a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) iniciando na Semana 7 até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A carboplatina foi administrada por via intravenosa sob a área sobre curva de concentração-tempo 5 mg/mL por minuto (AUC 5) uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas. O pemetrexede foi administrado por via intravenosa sob a dose de 500 mg/m^2 uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Adicionalmente, 236 pacientes receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, carboplatina e pemetrexede em um braço separado do estudo (um regime não aprovado para CPNPC EGFR mutado).

Os pacientes foram estratificados por linha de tratamento com osimertinibe (primeira linha ou segunda linha), metástase cerebral anterior (sim ou não), e raça asiática (sim ou não).

Dos 394 pacientes randomizados para o braço de **Rybrevant®**-CP ou braço CP, a idade mediana era de 62 anos (faixa: 31-85) anos, com 37,8% dos pacientes ≥ 65 anos de idade; 60,4% eram mulheres; 48,2% eram asiáticas e 46,4% eram brancos. O status de desempenho basal do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG) era 0 (39,6%) ou 1 (60,4%); 65,5% nunca haviam fumado; 45,2% tinham histórico de metástase cerebral e 91,6% tinham câncer em estágio IV no diagnóstico inicial.

O **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede demonstrou uma melhora clinicamente significativa e estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) comparado com carboplatina e pemetrexede, com uma RR de 0,48 (IC de 95%: 0,36, 0,64; p < 0,0001) demonstrando uma redução de 52% no risco de progressão da doença ou morte e um tempo de sobrevida mediano mais longo clinicamente significativo em pacientes randomizados para **Rybrevant®**-CP vs CP. Análises de desfechos pós-progressão demonstraram que o benefício na SLP foi preservado através através das linhas de terapia subsequentes. No momento da análise primária, a sobrevida global (SG) mostrou uma forte tendência sugestiva de benefício a favor do braço **Rybrevant®-CP** . Ocorreram 27 mortes no braço **Rybrevant®**-CP e 65 mortes no braço CP e a análise da sobrevida global interina foi RR de 0,77 (IC de 95%: 0,49; 1,21; p = 0,2531). Veja a Figura 4.

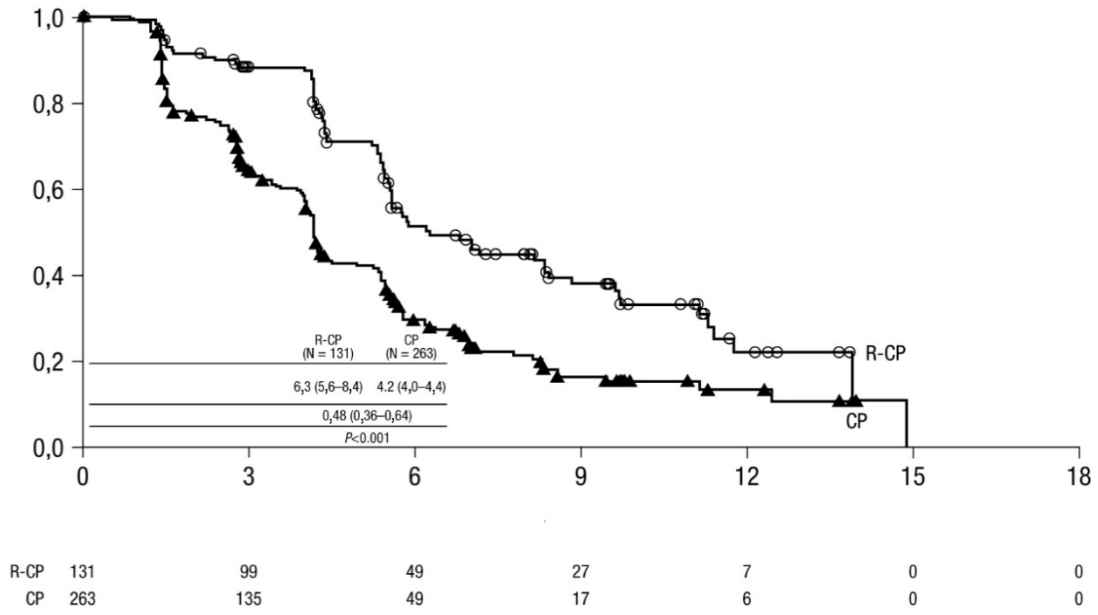
Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados de Eficácia do estudo MARIPOSA-2

	Rybrevant® + carboplatina+ pemetrexede (N=131)	**carboplatina+ pemetrexede (N=263)**
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)[a]		
Número de eventos (X%)	74 (56,5%)	171 (65,0%)
Mediana, meses (IC de 95%)	6,28 (5,55; 8,41)	4,17 (4,04; 4,44)
RR (IC de 95%); valor de p	0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva[a, b]		
TRO, % (IC de 95%)	63,8% (55,0; 72,1)	36,2% (30,3; 42,3)
Relação de Probabilidade (IC de 95%); valor de p	3,10 (2,00; 4,80); p < 0,0001	
Resposta completa	1,5%	0,4%
Resposta parcial	62,3%	35,8%
Duração de Resposta[a] ‡ (DOR)		
Mediana[b] (IC de 95%), meses	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	31,9%	20,0%
Tempo até a Terapia Subsequente (TTS)[c]		
Número de eventos (%)	46 (35,1)	138 (52,5)
Mediana, meses (IC de 95%)	12,06 (11,04; 14,88)	6,60 (6,24; 8,11)
RR (IC de 95%); valor de p	0,42 (0,30; 0,59); p < 0,0001	
SLP após a primeira terapia subsequente (SLP2)[d]		
Número de eventos (%)	33 (25,2%)	80 (30,4%)
Mediana, meses (IC de 95%)	13,90 (11,40; NE)	11,27 (9,07; 13,83)
RR (IC de 95%); p-valor	0,60 (0,40; 0,92); p=0,0167	
SLP[e] Intracraniana		
Número de eventos (%)	41 (31,3%)	102 (38,8%)
Mediana, meses (IC de 95%)	12,45 (10,84; NE)	8,31 (7,29; 11,27)
RR (IC de 95%); valor de p	0,55 (0,38; 0,79); p=0,0011	

IC = intervalo de confiança
NE = não estimável
[a] Revisão Central Independente Cega por RECIST v1.1
[b] Estimativa baseada em Kaplan-Meier.
[c] Definido como o tempo da randomização até o início da terapia anticancer subsequente após a descontinuação do tratamento do estudo.
[d] Definido como o tempo desde a randomização até a data da segunda progressão objetiva da doença, após o início da terapia anticâncer subsequente, com base na avaliação do investigador ou morte, o que ocorrer primeiro.
[e] Definido como o tempo desde a randomização até a data da progressão objetiva da doença intracraniana ou morte, o que ocorrer primeiro, com base no BICR usando RECIST v1.1. Especificamente, a progressão da doença intracraniana é definida como progressão de metástase cerebral ou ocorrência de nova lesão cerebral.
‡ Em respondedores confirmados.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier da SLP em Pacientes com CPNPC Tratados Previamente por avaliação de BICR - MARIPOSA-2



A análise de sensibilidade pré-planejada que avalia a SLP conforme avaliado pelo investigador responsável mostrou uma redução de 59% no risco de progressão da doença ou morte (mediana 8,2 meses) em pacientes randomizados para **Rybrevant®** no braço da combinação com carboplatina e pemetrexede (RR de 0,41 [IC de 95%: 0,30, 0,54; nominal p < 0,0001]), conforme comparado com uma mediana de 4,2 meses no braço de carboplatina e pemetrexede, o que é consistente com aquela observada na SLP avaliada pelo BICR.

Adicionalmente, consistente com a avaliação do BICR, os resultados das análises de DOR e TRO com base na avaliação do investigador responsável pelo tratamento também mostrou um benefício significativo no tratamento com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede. A DOR mediana era de 7,13 meses (IC de 95%: 5,55; NE) conforme comparado a 5,45 meses (IC de 95%: 4,27; 6,93) no braço de carboplatina e pemetrexede. A análise de TRO mostrou melhora significativa na atividade anti-tumoral com uma TRO de 51,9% (IC de 95%: 43,0; 60,7) conforme comparado a 27,8% (IC de 95% : 22,4%; 33,6%) no braço de carboplatina e pemetrexede.

O benefício na SLP de **Rybrevant®**-CP comparado a CP foi consistente ao longo dos subgrupos pré-definidos analisados, incluindo etnicidade, idade, sexo, histórico de tabagismo e status de metástase no SNC na entrada do estudo.

A análise de subgrupo de SLP está resumida na Figura 5.

Figura 5: Forest Plot: Análise de subgrupo da SLP por Avaliação de BICR – Estudo MARIPOSA-2

Subgrupo	Razão de risco para progressão da doença ou óbito (IC de 95%)	Nº. de eventos/Nº. de pacientes	
		R-CP	CP
Todos os pacientes randomizados	0,48 (0,36-0,64)	74/131	171/263
Faixa etária	0,44 (0,31-0,64)	40/79	106/166
<65 anos			
≥65 anos	0,61 (0,40-0,94)	34/52	65/97
<75 anos	0,48 (0,36-0,65)	65/118	160/244
≥75 anos	0,70 (0,28-1,75)	9/13	11/19
Sexo	0,48 (0,33-0,68)	45/81	103/157
Feminino			
Masculino	0,54 (0,35-0,84)	29/50	68/106
Raça			
Asiática	0,58 (0,39-0,85)	39/63	82/127
Não asiática	0,47 (0,32-0,71)	34/64	84/129
Faixa de peso			
<80 kg	0,51 (0,38-0,68)	64/113	148/226
≥80 kg	0,51 (0,23-1,11)	10/18	23/37
PS pelo ECOG			
0	0,44 (0,28-0,69)	30/55	65/101
1	0,56 (0,39-0,79)	44/76	106/162
Histórico de tabagismo			
Sim	0,45 (0,27-0,76)	19/41	61/95
Não	0,53 (0,38-0,74)	55/90	110/168
Histórico de metástases cerebrais			
Sim	0,52 (0,35-0,78)	34/58	79/120
Não	0,48 (0,33-0,70)	40/73	92/143
Linha de terapia de osimertinibe			
Primeira linha	0,47 (0,34-0,66)	54/97	117/181
Segunda linha	0,55 (0,32-0,93)	20/34	54/82
Mutação EGFR			
Ex19del	0,60 (0,44-0,83)	58/89	118/183
L858R	0,30 (0,17-0,54)	16/42	53/79

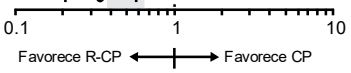
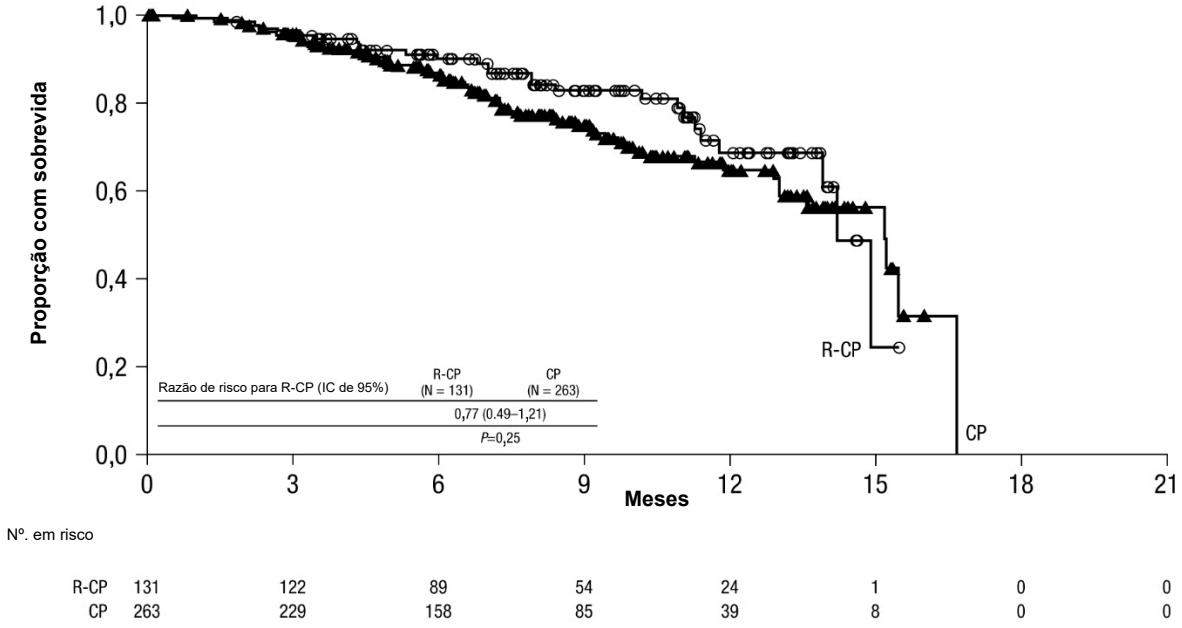


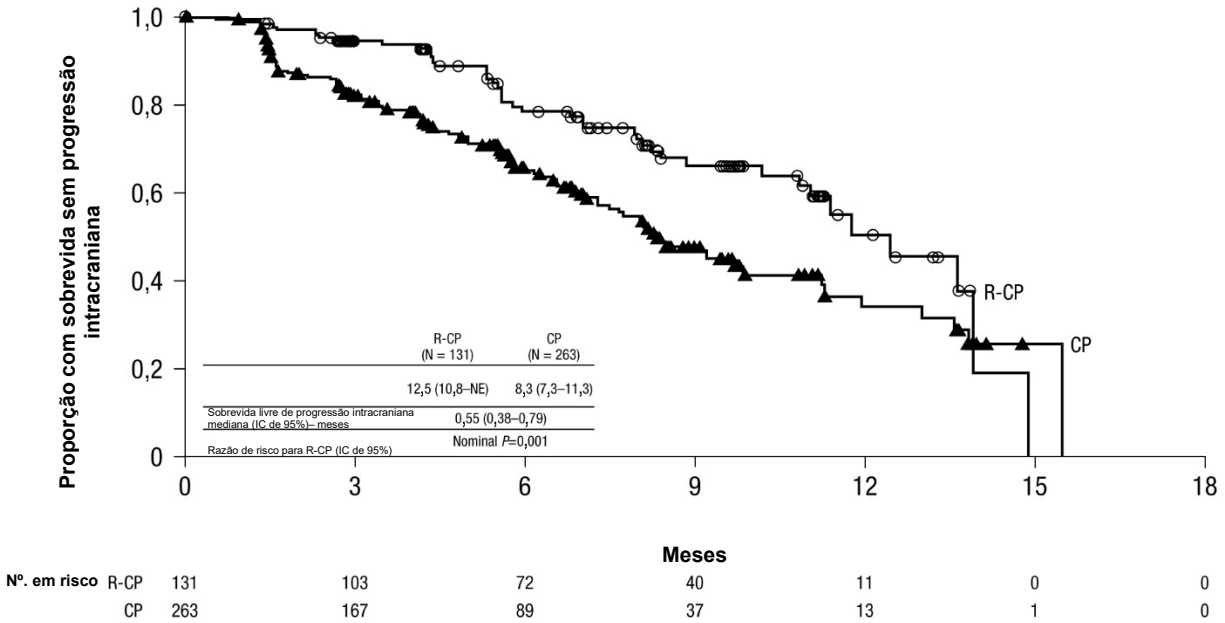
Figura 6: Curva de Kaplan-Meier da SG em Pacientes com CPNPC Tratados Previamente - MARIPOSA-2



Dados de eficácia de metástases intracranianas

Pacientes com metástases intracranianas assintomáticos ou tratados previamente e estáveis eram elegíveis para serem randomizados no MARIPOSA-2. A avaliação basal da doença, incluindo Imagem por Ressonância Magnética (MRI), foi realizada no início do tratamento. Todos os pacientes foram submetidos à MRI seriada do cérebro durante o estudo. O tratamento com **Rybrevant®**-CP foi associado a uma melhora acentuada na SLP intracraniana (com SLP intracraniana mediana de 12,45 meses vs 8,31 meses no braço de **Rybrevant®**-CP vs CP, respectivamente; RR=0,55; nominal p=0,0011), incluindo em pacientes que apresentavam histórico de metástases cerebrais (RR=0,52, nominal p=0,0093), e em pacientes com histórico de metástases cerebrais que não haviam recebido radioterapia anterior no cérebro (RR=0,36, p=0,0129). Além disso, o tratamento com **Rybrevant®**-CP exibiu um aumento numérico na TRO intracraniana (26,7% para **Rybrevant®**-CP *versus* 14,8% para CP, relação de probabilidade de 2,10; nominal p=0,1758]) e DOR intracraniana (não estimável no braço de **Rybrevant®**-CP em comparação com 3,48 meses no braço de CP).

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de SLP Intracraniana por Avaliação de BICR em Pacientes com Metástases no SNC no Período Basal - MARIPOSA-2



Resultados Relatados pelos Pacientes (PRO)

Os sintomas relatados pelos pacientes e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foram coletados eletronicamente usando o NSCLC-SAQ, EORTC-QLQ-C30 e PROMIS-PF. Esses instrumentos foram administrados no primeiro dia de cada ciclo de tratamento, ao final da visita de tratamento e uma vez a cada 12 semanas por um ano. A adesão foi alta no período basal (> 94%) e durante o tratamento (> 80%) em ambos os braços. No período basal, pacientes da pesquisa em ambos os braços de tratamento relataram baixa carga de sintomas e altos níveis de capacidade.

As análises PRO demonstraram que os benefícios clínicos de se receber **Rybrevant®** com carboplatina e pemetrexede foram alcançados sem comprometer a QVRS. A QVRS basal dos pacientes foi mantida e foi semelhante entre os braços de tratamento durante o tratamento.

CPNPC Localmente Avançado ou Metastático com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR

EDI1001 (CHRYSALIS) é um estudo multicêntrico, aberto, de múltiplas coortes conduzido para avaliar a segurança e a eficácia de **Rybrevant®** em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático. A eficácia foi avaliada em 81 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático que apresentaram mutações de inserção no éxon 20 no EGFR, conforme determinado por teste prévio ao tratamento padrão local, cuja doença apresentou progressão durante ou após quimioterapia à base de platina, e que apresentaram acompanhamento mediano de 9,7 meses. **Rybrevant®** foi administrado por via intravenosa a 1050 mg em pacientes < 80 kg ou 1400 mg em pacientes ≥ 80 kg uma vez por semana durante 4 semanas, e então a cada 2 semanas, começando na Semana 5, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana foi de 62 (faixa: 42-84) anos, sendo que 9% dos pacientes ≥ 75 anos de idade; 59% eram do sexo feminino; e 49% eram asiáticos e 37% eram caucasianos. O número mediano de terapias anteriores foi de 2 (faixa: 1 a 7 terapias). No

período basal, 99% apresentaram status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG) de 0 ou 1 (99%); 53% nunca fumaram; 75% apresentaram câncer em Estágio IV; e 22% tiveram tratamento anterior para metástases cerebrais. As inserções do éxon 20 foram observadas em 8 resíduos diferentes; os resíduos mais comuns foram A767 (24%), S768 (16%), D770 (11%) e N771 (11%).

Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 Resultados de Eficácia para EDI1001 (CHRYSALIS)

	Tratamento Anterior com Quimioterapia à Base de Platina (N=81)
Taxa de Resposta Global[a,b] (IC de 95%)	40% (29%; 51%)
Resposta completa	4%
Resposta parcial	36%
Índice de Benefício Clínico[a,c] (IC de 95%)	74% (63%; 83%)
Duração de Resposta[a] **(DOR)**	
Mediana (IC de 95%), meses[d]	11,1 (6,9; NE)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	63%
Sobrevida Livre de Progressão Mediana[a] (IC de 95%), meses	8,3 (6,5; 10,9)
Tempo Mediano até a Falha do Tratamento (IC de 95%), meses	7,7 (5,6; 10,6)
Sobrevida Global Mediana (IC de 95%), meses	22,8 (14,6; NE)

[a] Análise Central Independente Cega pelo RECIST v1.1.

[b] Resposta confirmada.

[c] A taxa de benefício clínico é definida como sendo a resposta completa + resposta parcial + doença estável (duração de no mínimo 11 semanas).

[d] Com base na estimativa de Kaplan-Meier.

NE = Não Estimável

Referências bibliográficas:

1. Caicun Zhou, M.D., Ph.D., et. al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med 2023; 389:2039-2051 DOI: 10.1056/NEJMoa2306441. Nov. 2023.

2. A. Passaro, et. al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in *EGFR*-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Annals of Oncology. Oct. 2023.
3. PARK, K.; HAURA, E.; LEIGHL, N. et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion – Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. In: Journal of Clinical Oncology, 2021. http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.00662.
4. ZHOU, C.; TANG, B.C.; CHO, B. L. et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. In: The New England Journal of Medicine, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2306441.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O amivantamabe é um anticorpo biespecífico EGFR-MET completamente humano à base de IgG1 e de baixa fucose com atividade imunológica direcionada às células que tem como alvos tumores com mutações em EGFR resistentes e ativadoras e mutações e amplificações em MET. O amivantamabe liga-se aos domínios extracelulares de EGFR e MET.

O amivantamabe interrompe as funções sinalizadas por EGFR e MET através do bloqueio da ligação destes ligantes e amplificação da degradação de EGFR e MET, dessa forma, prevenindo o crescimento e progressão tumoral. A presença de EGFR e MET na superfície de células tumorais também possibilita o direcionamento dessas células para destruição por células imunológicas efetoras, tais como células exterminadoras naturais e macrófagos, através de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA) e mecanismos de trogocitose, respectivamente.

Efeitos farmacodinâmicos

Albumina

O amivantamabe reduziu a concentração sérica de albumina, um efeito farmacodinâmico da inibição do MET, tipicamente durante as 8 primeiras semanas. Subsequentemente, a concentração de albumina se estabilizou pelo restante do tratamento com amivantamabe.

Imunogenicidade

Assim como com todas as proteínas terapêuticas, há o potencial de imunogenicidade. Em ensaios clínicos de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático em monoterapia ou como parte de uma terapia combinada, 4 dos 1078 (0,4%) pacientes que foram tratados com **Rybrevant®** e avaliados quanto à presença de anticorpos antidrogas (ADA), testaram positivo para anticorpos anti-amivantamabe emergentes do tratamento. Nenhum efeito evidente da imunogenicidade na eficácia e eventos de segurança [incluindo reações relacionadas à infusão (RRIs)] foram observados.

Propriedades Farmacocinéticas

Com base nos dados de monoterapia com **Rybrevant®**, a área sob a curva de concentração-tempo ($AUC_{semana1}$) de amivantamabe aumenta proporcionalmente em relação a uma faixa de dose de 350 a 1750 mg.

Com base na farmacocinética populacional de **Rybrevant®**, as concentrações de **Rybrevant®** no estado estacionário foram atingidas na semana 13 para ambos os regimes posológicos de 3 e 2 semanas e a acumulação sistémica foi de 1,9 vezes.

Distribuição

O volume de distribuição ± DP médio de amivantamabe estimado a partir de parâmetros PK populacionais foi de 5,34 ± 1, 81L após a administração da dose recomendada de **Rybrevant®**.

Eliminação

A média geométrica (% CV) de clearance linear (CL) e meia-vida terminal associada à CL foram de 0,266 L/dia (30,4%) e 13,7 dias (31,9%), respectivamente.

Populações especiais

Pacientes Pediátricos (17 anos de idade ou menos)

A farmacocinética de **Rybrevant®** em pacientes pediátricos não foi investigada.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de amivantamabe com base na idade (27-87 anos).

Insuficiência renal

Nenhum efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de amivantamabe foi observado em pacientes com insuficiência renal leve (60 ≤ clearance de creatinina [CrCl] < 90 mL/min) e moderada (29 ≤ CrCl < 60 mL/min). O efeito da insuficiência renal severa (15 ≤ CrCl < 29mL/min) sobre a farmacocinética de amivantamabe é desconhecido.

Insuficiência hepática

É improvável que alterações na função hepática apresentem um efeito sobre a eliminação de amivantamabe, uma vez que moléculas à base de IgG1 como amivantamabe não são metabolizadas através de vias hepáticas.

Não foi observado um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de amivantamabe com base na insuficiência hepática leve [(bilirrubina total ≤ LSN e AST > LSN) ou (LSN < bilirrubina total ≤ 1,5 x LSN)]. O efeito da insuficiência hepática moderada (bilirrubina total de 1,5 a 3 vezes a LSN) e severa (bilirrubina total > 3 vezes a LSN) sobre a farmacocinética de amivantamabe é desconhecido.

Gênero

O clearance de amivantamabe foi 24% mais alto em homens do que em mulheres; entretanto, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de amivantamabe com base em gênero.

Peso

O volume central de distribuição e clearance de amivantamabe aumentou com o peso corporal crescente. Exposições similares de amivantamabe foram alcançadas na dose recomendada de **Rybrevant®** em pacientes com peso corporal < 80 kg que receberam 1050 mg e pacientes com peso corporal ≥ 80 kg que receberam 1400 mg.

Informação não clínica

Em estudos de toxicidade de doses repetidas em macacos *cynomolgus*, amivantamabe foi bem tolerado em doses semanais de até 120 mg/kg por via intravenosa durante 6 semanas ou 3 meses (equivalente a 6 à 8 vezes a $C_{máx}$ e 5 à 7 vezes a AUC da exposição humana de 1050 e 1400 mg de doses intravenosas). Não houve efeitos sobre a função dos sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso. A patologia clínica demonstrou elevações não adversas na alanina aminotransferase (ALT), no aspartato aminotransferase (AST) e nas globulinas séricas, e reduções não adversas na albumina em comparação ao grupo de controle. Todos esses valores retornaram às faixas normais em grupos de recuperação. Um estudo de tolerância subcutânea local evidenciou que amivantamabe foi bem tolerado nos locais de injeção em macacos *cynomolgus* recebendo duas doses semanais de 125 mg/kg.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Nenhum estudo animal foi realizado para estabelecer o potencial carcinogênico de amivantamabe. Estudos de rotina de genotoxicidade e carcinogenicidade geralmente não são aplicáveis a medicamentos biológicos, pois grandes proteínas não podem se difundir em células e não podem interagir com DNA ou material cromossômico.

Toxicologia Reprodutiva

Nenhum estudo toxicológico foi realizado para avaliar os possíveis efeitos de amivantamabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Rybrevant® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a amivantamabe ou a qualquer um dos componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações Relacionadas à Infusão

Rybrevant® pode causar reações relacionadas à infusão (RRI); os sinais e sintomas da RRI incluem dispneia, rubor, febre, calafrios, náuseas, desconforto no peito, hipotensão e vômitos. O tempo médio para o inicio da RRI é de aproximadamente 1 hora.

Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede em pacientes previamente tratados

Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar reações relacionadas à infusão. Com base na população de segurança (vide "Reações Adversas"), reações relacionadas à infusão ocorreram em 59% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (5,4%). A incidência de modificações na infusão devido a RRI foi de 52% e 5,4% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevant®**.

Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente

Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar reações relacionadas à infusão. Com base na população de segurança (vide "Reações Adversas"), reações relacionadas à infusão ocorreram em 42% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (1,3%). A incidência de modificações na infusão devido a RRI foi de 40% e 0,7% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevant®**.

Rybrevant® como agente único

Com base na população de segurança (vide "Reações Adversas") a RRI ocorreu em 66% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** como agente único. Entre os pacientes que receberam tratamento na Semana 1, Dia 1, 65% apresentaram RRI, enquanto a incidência de RRI foi de 3,4% com a infusão do Dia 2, 0,4% com a infusão da Semana 2 e cumulativamente 1,1% com infusões subsequentes. Das RRIs reportadas, 97% foram de Grau 1-2, 2,2% foram de Grau 3 e 0,4% foram de Grau 4. O tempo mediano até ao início foi de 1 hora (intervalo de 0,1 a 18 horas) após o início da perfusão. A incidência de modificações na infusão devido a RRI foi de 62% e 1,3% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** devido a RRI.

Pré-medique com anti-histamínicos, antipiréticos e glicocorticoides e faça a infusão de **Rybrevant®** conforme recomendado (vide "Posologia e Modo de Usar"). Administre **Rybrevant®** por via periférica na Semana 1 e na Semana 2 (vide "Posologia e Modo de Usar").

Monitore os pacientes para quaisquer sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão durante a infusão de **Rybrevant®** em um ambiente onde medicamentos e equipamentos de ressuscitação cardiopulmonar estejam disponíveis. Interrompa a infusão se houver suspeita de RRI. Reduza a taxa de infusão ou descontinue definitivamente **Rybrevant®** com base na gravidade (vide "Posologia e Modo de Usar").

Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite

Rybrevant® pode causar doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite.

Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede em pacientes previamente tratados

Com base na população de segurança ("vide Reações Adversas") DPI/pneumonite de Grau 3 ocorreu em 0,8% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, todos os pacientes necessitaram de descontinuação permanente.

Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente

Com base na população de segurança ("vide Reações Adversas"), DPI/pneumonite de Grau 3 ocorreu em 2,6% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, todos os pacientes necessitaram de descontinuação permanente.

Rybrevant® como agente único

Com base na população de segurança (vide "Reações Adversas"), DPI/pneumonite ocorreu em 3,3% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** como agente único, com 0,7% dos pacientes apresentando DPI/pneumonite de Grau 3. Três pacientes (1%) descontinuaram **Rybrevant®** devido a DPI/pneumonite.

Monitore os pacientes para novos ou agravamento dos sintomas indicativos de DPI/pneumonite (por exemplo, dispneia, tosse, febre). Suspenda imediatamente o **Rybrevant®** em pacientes com suspeita de DPI/pneumonite e descontinue permanentemente se DPI/pneumonite for confirmada (vide "Posologia e Modo de Usar").

Reações Dermatológicas

Rybrevant® pode causar erupção na pele (incluindo dermatite acneiforme), prurido e pele seca.

Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede em pacientes previamente tratados

Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar reações adversas dermatológicas. Com base na população de segurança (vide "Reações Adversas"), ocorreu erupção cutânea em 72% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (11%).Em 8% dos pacientes ocorreu erupção cutânea que levou a reduções de dose, 3% descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** e 3,1% descontinuaram pemetrexede.

Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente

Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar reações adversas dermatológicas. Com base na população de segurança (vide "Reações Adversas"), ocorreu erupção cutânea em 89% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (19%). Em 19% dos pacientes ocorreu erupção cutânea que levou a reduções de dose, 2% descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** e 1,3% descontinuaram pemetrexede.

Rybrevant ® como agente único

Com base na população de segurança (vide "Reações Adversas"), ocorreu erupção cutânea em 74% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** como agente único, incluindo erupção cutânea de Grau 3 em 3,3% dos pacientes. O tempo médio até ao

início da erupção cutânea foi de 14 dias (intervalo: 1 a 276 dias). Em 5% dos pacientes ocorreu erupção cutânea que levou à redução da dose, e **Rybrevant®** foi descontinuado permanentemente devido a erupção cutânea em 0,7% dos pacientes (vide "Reações Adversas").
A necrólise epidérmica tóxica (NET) ocorreu em um paciente (0,3%) tratado com **Rybrevant®** como agente único.

Instrua os pacientes a limitar a exposição ao sol durante e por 2 meses após o tratamento com **Rybrevant®**. Aconselhe os pacientes a usar roupas de proteção e usar protetor solar de amplo espectro UVA/UVB. O creme emoliente sem álcool é recomendado para pele seca.
Deve-se considerar uma abordagem profilática para a prevenção de erupção cutânea.Se ocorrerem reações cutâneas, inicie corticosteroides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Para reações de Grau 3, adicione esteróides orais e considere uma consulta dermatológica. Encaminhar prontamente os pacientes que apresentam erupção cutânea grave, aparência ou distribuição atípica ou ausência de melhora em 2 semanas a um dermatologista. Pausar, reduzir a dose ou descontinuar permanentemente **Rybrevant®** com base na gravidade (vide "Posologia e Modo de Usar").

Toxicidade Ocular
Rybrevant® pode causar toxicidade ocular, incluindo ceratite, sintomas de olho seco, hiperemia conjuntival, visão turva, alteração na acuidade visual, prurido ocular e uveíte.
Encaminhar prontamente os pacientes que apresentam sintomas oculares a um oftalmologista. Interrompa, reduza a dose ou descontinue permanentemente **Rybrevant®** com base na gravidade (vide "Posologia e Modo de Usar").
Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede em pacientes previamente tratados
Com base na população de segurança ("vide Reações Adversas"), **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar toxicidade ocular, incluindo blefarite, olho seco, vermelhidão ocular, visão turva e prurido ocular. Todos os eventos foram de Grau 1-2.

Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente
Com base na população de segurança (vide "Reações Adversas"), **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar toxicidade ocular, incluindo blefarite, olho seco, vermelhidão conjuntival, visão turva e prurido ocular. Todos os eventos foram de Gra 1-2.

Rybrevant® como agente único
Com base na população de segurança (vide "Reações Adversas"), ceratite ocorreu em 0,7% e uveíte ocorreu em 0,3% dos pacientes tratados com **Rybrevant®**. Todos os eventos foram de Grau 1-2.

Toxicidade embriofetal
Com base em seu mecanismo de ação e achados em modelos animais, **Rybrevant®** pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. A administração de outras moléculas inibidoras de EGFR a animais grávidas resultou em um aumento da incidência de comprometimento do desenvolvimento embriofetal, embrioletalidade e aborto. Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo do risco potencial para o feto. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial

reprodutivo a usar anticoncepcionais eficazes durante o tratamento e por 3 meses após a dose final de **Rybrevant®** (vide "Gravidez e Lactação").

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas

Nenhum estudo foi realizado sobre os efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas. Se pacientes apresentarem sintomas relacionados ao tratamento que afetam a sua capacidade de concentrar e reagir, recomenda-se que não dirijam ou usem máquinas até que o efeito cesse.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez (Categoria C)

Resumo do Risco

Com base no mecanismo de ação e achados em modelos animais, **Rybrevant®** pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Não há dados disponíveis sobre o uso de **Rybrevant®** em mulheres grávidas ou dados de animais para avaliar o risco de **Rybrevant®** na gravidez. O bloqueio ou degradação de EGFR em modelos animais resultou no comprometimento do desenvolvimento embriofetal, incluindo efeitos no desenvolvimento placentário, pulmonar, cardíaco, cutâneo e neural. A ausência de sinalização de EGFR ou MET resultou em embrioletalidade, malformações e morte pós-natal em animais (vide "Dados"). Avise as mulheres grávidas sobre o risco potencial para o feto.

Dados

Dados Animais

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos do amivantamabe na reprodução e no desenvolvimento fetal; no entanto, com base em seu mecanismo de ação, **Rybrevant®** pode causar danos fetais ou anomalias de desenvolvimento. Em camundongos, o EGFR é criticamente importante nos processos reprodutivos e de desenvolvimento, incluindo implantação de blastocisto, desenvolvimento placentário e sobrevivência e desenvolvimento embriofetal/pós-natal. A redução ou eliminação da sinalização de EGFR embriofetal ou materna pode prevenir a implantação, pode causar perda embriofetal durante vários estágios da gestação (por meio de efeitos no desenvolvimento da placenta) e pode causar anomalias de desenvolvimento e morte precoce em fetos sobreviventes. Resultados de desenvolvimento adversos foram observados em vários órgãos em embriões/neonatos de camundongos com interrupção da sinalização de EGFR.

Da mesma forma, a supressão de MET ou seu ligante HGF foi embrionariamente letal devido a graves defeitos no desenvolvimento da placenta e os fetos exibiram defeitos no desenvolvimento muscular em vários órgãos. Sabe-se que a IgG1 humana atravessa a placenta; portanto, o amivantamabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Resumo do Risco

Não existem dados sobre a presença de amivantamabe no leite humano na produção de leite, ou seus efeitos na criança amamentada. Devido ao potencial de reações adversas graves de **Rybrevant®** em bebês amamentados, aconselhe as

mulheres a não amamentar durante o tratamento com **Rybrevant®** e por 3 meses após a dose final.

Contracepção

Devido ao risco de que **Rybrevant®** pode provocar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas, oriente as pacientes com potencial reprodutivo de utilizar uma contracepção eficaz durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrevant®**. Pacientes do sexo masculino devem usar contracepção eficaz (p. ex. preservativo) e não devem doar ou armazenar sêmen durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrevant®**.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em pessoas com diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Rybrevant® deve ser armazenado sob refrigeração entre 2°C a 8°C. Não congele. Armazene na embalagem original para proteger da luz.

A validade de **Rybrevant®** é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Após diluição:

Como as soluções de amivantamabe não contêm conservantes, salvo se o método de abertura/diluição prevenir o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser usado imediatamente. Administre as soluções diluídas dentro do período de 10 horas (incluindo o tempo de infusão) em temperatura de 15°C a 25°C e em iluminação ambiente.

Aspecto físico

A solução para diluição para infusão é incolor a amarela pálida e livre de conservantes.

Número de lote, datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento antes do uso.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Rybrevant® deve ser administrado por um profissional de saúde com auxílio médico apropriado para tratar reações relacionadas à infusão (RRIs) caso ocorram (vide "Advertências e Precauções").

Administre os medicamentos pré-infusão (vide "Posologia - Medicamentos pré-infusão").

- Administrar **Rybrevant®** diluído por via intravenosa de acordo com as taxas de infusão que constam nas Tabelas 4 e 5, com a dose inicial como uma infusão dividida na Semana 1, no Dia 1 e no Dia 2.

Ao considerar o uso de **Rybrevant®**, a presença de mutações de inserção no éxon 20 do EGFR deve ser estabelecida usando um teste validado (vide "Resultados de Eficácia").

Dosagem – Adultos (≥ 18 anos)

A cada 3 semanas

A dose recomendada de **Rybrevant®**, quando usada em combinação com carboplatina e pemetrexede, consta na Tabela 4 (vide "Taxas de Infusão – Tabela 7").

Tabela 4: Dose Recomendada e Esquema de Dose de 3 semanas para Rybrevant®

Peso corporal no período basal[a]	Dose de Rybrevant®	Esquema de dose	Número de frascos de 350 mg/7 mL de Rybrevant®
Menos de 80 kg	1400 mg	Semanalmente (total de 4 doses) das Semanas 1 a 4 • Semana 1 – infusão dividida no Dia 1 e no Dia 2 • Semanas 2 a 4 – infusão no Dia 1	4
	1750 mg	A cada 3 semanas a partir da Semana 7 em diante	5
Maior ou igual a 80 kg	1750 mg	Semanalmente (total de 4 doses) das Semanas 1 a 4 • Semana 1 – infusão dividida no Dia 1 e no Dia 2 • Semanas 2 a 4 – infusão no Dia 1	5
	2100 mg	A cada 3 semanas a partir da Semana 7 em diante	6

[a] Não é necessário ajuste de dose para alterações subsequentes no peso corporal.

Quando for utilizado em combinação com carboplatina e pemetrexede, o **Rybrevant®** deve ser administrado após carboplatina e pemetrexede na seguinte ordem: pemetrexede, carboplatina e então **Rybrevant®**. Consulte os Estudos Clínicos e as informações de prescrição do fabricante para obter as instruções de dosagem de carboplatina e pemetrexede.

A cada 2 semanas

A dose recomendada de **Rybrevant®** em monoterapia é fornecida na Tabela 5 (vide "Taxas de Infusão - Tabela 8").

Tabela 5: Dose Recomendada e Esquema de Dose de 2 semanas para Rybrevant®

Peso corporal no período basal[a]	Dose de Rybrevant®	Esquema de dose	Número de frascos de 350 mg/7 mL de Rybrevant®
Menos de 80 kg	1050 mg	Semanalmente (total de 4 doses) das Semanas 1 a 4 • Semana 1 – infusão dividida no Dia 1 e no Dia 2 • Semanas 2 a 4 – infusão no Dia 1	3
		A cada 2 semanas a partir da Semana 5 em diante	
Maior ou igual a 80 kg	1400 mg	Semanalmente (total de 4 doses) para as Semanas 1 a 4 • Semana 1 – infusão dividida no Dia 1 e no Dia 2 • Semanas 2 a 4 – infusão no Dia 1	4
		A cada 2 semanas a partir da Semana 5 em diante	

[a] Não é necessário ajuste de dose para alterações subsequentes no peso corporal.

Duração do tratamento

É recomendado que os pacientes sejam tratados com **Rybrevant®** até toxicidade inaceitável ou falta de benefício clínico.

Medicamentos pré-infusão

Antes da infusão inicial de **Rybrevant®** (Dias 1 e 2 da Semana 1), administre anti-histamínicos, antipiréticos e glicocorticoides para reduzir o risco de RRIs. Para doses subsequentes, administre anti-histamínicos e antipiréticos. Administre antieméticos conforme necessário.

Tabela 6: Pré-Medicamentos

Medicamento	Dose	Via de Administração	Janela de Dosagem Antes da Administração de Rybrevant®
Anti-histamínico*	difenidramina (25 a 50 mg) ou equivalente	IV	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Antipiréticos*	paracetamol/acetaminofeno (650 a 1000 mg) ou equivalente	IV	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Glicocorticoide‡	dexametasona (20 mg) ou equivalente	IV	60a 120 minutos

Tabela 6: Pré-Medicamentos

Medicamento	Dose	Via de Administração	Janela de Dosagem Antes da Administração de Rybrevant®
Glicocorticoide+	dexametasona (10 mg) ou equivalente	IV	45 a 60 minutos

* Necessário em todas as doses.

‡ Necessário na dose inicial (Semana 1, Dia 1);

\+ Necessário na segunda dose (Semana 1, Dia 2); opcional para doses subsequentes.

Taxas de Infusão

Administre a infusão de **Rybrevant®** a cada 3 semanas por via intravenosa de acordo com as taxas de infusão na Tabela 7e administre a infusão de **Rybrevant®** a cada 2 semanas por via intravenosa de acordo com as taxas de infusão na Tabela 8. Devido à frequência de RRIs na primeira dose, a infusão via veia periférica na Semana 1 e na Semana 2 deve ser considerada para minimizar a exposição ao medicamento em caso de RRI; uma infusão por cateter de linha central pode ser administrada durante as semanas subsequentes. Recomenda-se a diluição da primeira dose o mais próximo da administração quanto possível, permitindo flexibilidade máxima no tratamento da RRI.

Tabela 7: Taxas de Infusão para Rybrevant® a cada 3 Semanas

Peso corporal menor que 80 kg			
Semana	**Dose (por bolsa de 250 mL)**	**Taxa de Infusão Inicial**	**Taxa de Infusão Subsequente**†
Semana 1 (infusão de dose dividida)			
Dia 1 da Semana 1	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Dia 2 da Semana 1	1050 mg	33 mL/hr	50 mL/hr
Semana 2	1400 mg	65 mL/hr	
Semana 3	1400 mg	85 mL/hr	
Semana 4	1400 mg	125 mL/hr	
Semanas subsequentes**	1750 mg	125 mL/hr	
Peso corporal maior ou igual a 80 kg			
Semana	**Dose (por bolsa de 250 mL)**	**Taxa de Infusão Inicial**	**Taxa de Infusão Subsequente**
Semana 1 (infusão de dose dividida)			
Dia 1 da Semana 1	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Dia 2 da Semana 1	1400 mg	25 mL/hr	50 mL/hr
Semana 2	1750 mg	65 mL/hr	
Semana 3	1750 mg	85 mL/hr	

Semana 4	1750 mg	125 mL/hr
Semanas subsequentes**	2100 mg	125 mL/hr

* Iniciando na Semana 7, os pacientes recebem as doses a cada 3 semanas.

† Aumente a taxa de infusão inicial para a taxa de infusão subsequente após 2 horas na ausência de reações relacionadas à infusão.

Tabela 8: Taxas de Infusão para Rybrevant® a cada 2 semanas

Peso corporal menor do que 80 kg			
Semana	**Dose (por bolsa de 250 mL)**	**Taxa de Infusão Inicial**	**Taxa de Infusão Subsequente †**
Semana 1 (infusão de dose dividida)			
Dia 1 da Semana 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Dia 2 da Semana 1	700 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semana 2	1050 mg	85 mL/h	
Semanas subsequentes*	1050 mg	125 mL/h	
Peso corporal maior ou igual a 80kg			
Semana	**Dose (por bolsa de 250 mL)**	**Taxa de Infusão Inicial**	**Taxa de Infusão Subsequente †**
Semana 1 (infusão de dose dividida)			
Dia 1 da Semana 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
Dia 2 da Semana 1	1050 mg	35 mL/h	50 mL/h
Semana 2	1400 mg	65 mL/h	
Semana 3	1400 mg	85 mL/h	
Semanas subsequentes*	1400 mg	125 mL/h	

* Após a Semana 5, os pacientes recebem as doses a cada 2 semanas.

† Aumente a taxa de infusão inicial para a taxa de infusão subsequente após 2 horas na ausência de reações relacionadas à infusão.

Dose(s) Perdida(s)

Se uma dose planejada de **Rybrevant®** for perdida, a dose deve ser administrada o quanto antes e o esquema de dosagem deve ser devidamente ajustado, mantendo o intervalo de tratamento.

Modificações da Dose

As reduções de doses recomendadas na presença de reações adversas (veja Tabela 10) estão listadas na Tabela 9.

Tabela 9: Reduções de Dose de Rybrevant® quanto a Reações Adversas

Dose*	1ª Redução da Dose	2ª Redução da Dose	3ª Modificação da Dose
1050 mg	700 mg	350 mg	Descontinue **Rybrevant®**
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

*Dose na qual a reação adversa ocorreu.

As modificações de dose recomendadas na presença de reações adversas estão dispostas na Tabela 10.

Tabela 10: Modificações de Dose de Rybrevant® quanto a Reações Adversas

Reações Adversas	Gravidade	Modificação da Dose
Reações Relacionadas à Infusão (RRI) (vide "Advertências e Precauções")	Grau 1 a 3	• Interromper infusão no primeiro sinal de RRIs. • Medicação suporte adicional (por exemplo glicocorticoides, anti-histamínicos, antipiréticos e antieméticos adicionais) devem ser administrados conforme indicado clinicamente. • Mediante resolução dos sintomas, reiniciar a infusão em 50% da antiga taxa de infusão. • Se não houver nenhum sintoma adicional, a taxa de infusão pode ser aumentada conforme a taxa de infusão recomendada (vide Tabela 7 e 8). • Pré-medicamentos devem ser administrados antes da próxima dose.
	Grau 3 recorrente ou Grau 4	Descontinue permanentemente
Doença Pulmonar Intersticial / Pneumonite (vide "Advertências e Precauções")	DPI/pneumonite suspeita	Suspenda temporariamente
	DPI/pneumonite confirmada	Descontinue permanentemente

Reações na Pele e nas Unhas (vide "Advertências e Precauções")	Grau 1	• Cuidados de suporte devem ser iniciados. • Reavaliar após 2 semanas.
	Grau 2	• Cuidados de suporte devem ser iniciados. • Se não houver melhora após 2 semanas, considere redução da dose (vide Tabela 9).
	Grau 3	• Cuidados de suporte devem ser iniciados. • Suspenda temporariamente até a melhora da reação adversa para ≤ Grau 2. • Reinicie em dose reduzida (vide Tabela 9).
	Grau 4 (incluindo condições graves de pele bolhosa, com bolhas ou esfoliação da pele)	Descontinue permanentemente
Outras Reações Adversas (vide "Reações Adversas")	Grau 3	• Suspenda temporariamente até a melhora da reação adversa para ≤ Grau 1 ou linha de base. • Reinicie na mesma dose se a recuperação ocorreu dentro de 1 semana. • Reinicie em dose reduzida (vide Tabela 9) se a recuperação ocorreu após 1 semana. • Considere descontinuar permanentemente se a recuperação não aconteceu dentro de 4 semanas.
	Grau 4	• Suspenda temporariamente até a melhora da reação adversa para ≤ Grau 1 ou linha de base. • Reinicie em dose reduzida (vide Tabela 9) se recuperação ocorreu dentro de 4 semanas.

		• Considere descontinuar permanentemente se a recuperação não ocorreu dentro de 4 semanas.

Populações especiais

Pacientes Pediátricos (17 anos de idade e mais novos)

A segurança e a eficácia de **Rybrevant®** não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Dos 661pacientes tratados com **Rybrevant®** em EDI1001 (CHRYSALIS), em NSC3001 (PAPILLON) e NSC3002 (MARIPOSA-2), 40% tinham 65 anos de idade ou mais, e 10% tinham 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças na segurança ou na eficácia entre estes pacientes e os mais jovens. Nenhum ajuste de dose é necessário (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais de amivantamabe em pacientes com insuficiência renal. Com base nas análises farmacocinéticas (PK) populacionais, nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderado. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais de amivantamabe em pacientes com insuficiência hepática. Com base em análises PK populacionais, nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática moderada ou severa (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

Administração

Preparação para Administração

A solução de **Rybrevant®** deve ser diluída e preparada para infusão intravenosa por um profissional de saúde usando técnica asséptica.

1. Determine a dose necessária e o número de frascos-ampola de **Rybrevant®** necessários com base no peso do paciente no período basal (vide "Dosagem"). Cada frasco-ampola de **Rybrevant®** contém 350 mg de amivantamabe.
2. Verifique se a solução de **Rybrevant®** está incolor a amarela pálida. Não o use se houver descoloração ou houver presença de partículas visíveis.
3. Retire e então descarte um volume de solução de dextrose [glicose] a 5% ou de solução de cloreto de sódio a 0,9% da bolsa de infusão de 250 mL igual ao volume de **Rybrevant®** a ser incluída (ou seja, descarte 7 mL de diluente da bolsa de infusão para cada frasco-ampola de **Rybrevant®**). As bolsas de infusão devem ser feitas de policloreto de vinila (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) ou mistura de poliolefina (PP+PE).

4. Retire 7 mL de **Rybrevant®** de cada frasco-ampola e adicione à bolsa de infusão. O volume final na bolsa de infusão deve ser de 250 mL. Cada frasco-ampola contém um excedente de 0,5 mL para garantir um volume extraível suficiente. Descarte qualquer porção não usada restante no frasco-ampola.
5. Inverta a bolsa levemente para misturar a solução. Não agite.
6. Inspecione a solução diluída visualmente antes da administração. Não use se descoloração ou partículas visíveis forem observadas.
7. Soluções diluídas devem ser administradas dentro do período de 10 horas (incluindo o tempo de infusão) em temperatura ambiente (15°C a 25°C) e em iluminação ambiente.

Administração

1. Antes da administração, prepare o conjunto de infusão com o diluente (solução de dextrose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9%).
2. Administre a solução diluída por infusão intravenosa usando um conjunto de infusão equipado com um regulador de fluxo e com um filtro de polietersulfona (PES) de baixa ligação proteica, não pirogênica, estéril e com acesso em linha (tamanho de poros de 0,2 micrômetros). Os conjuntos de administração devem ser feitos de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ou PE.
3. Não realize a infusão com **Rybrevant®** concomitantemente no mesmo acesso em linha intravenoso com outros agentes.
4. Este medicamento destina-se apenas para uso único. Qualquer sobra de medicamento não usada deve ser descartada de acordo com as exigências locais.

Este medicamento não pode ser misturado com outros produtos, exceto aqueles mencionados na seção "Posologia e Modo de Usar".

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são discutidas nas outras seções desta bula:

• Reações Relacionadas à Infusão (vide "Advertências e Precauções")

• Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite (vide "Advertências e Precauções")

• Reações Adversas Dermatológicas (vide "Advertências e Precauções")

• Toxicidade Ocular (vide "Advertências e Precauções")

Experiência dos Estudos Clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A população de segurança descrita em "Advertências e Precauções" reflete a exposição ao **Rybrevant®** como agente único no estudo CHRYSALIS em 380 pacientes e **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede no estudo PAPILLON em 151 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático. Entre os 531 pacientes que receberam **Rybrevant®**, 25% foram expostos por 6 meses ou mais e 22% foram expostos por mais de um ano. Na população de segurança, as reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, reação relacionada à infusão, toxicidade ungueal, náusea, diminuição do apetite, edema, fadiga, estomatite, constipação e vômito. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns (≥ 2%) foram aumento da alanina aminotransferase, diminuição da albumina e diminuição do potássio.

Os dados descritos em "Advertências e Precauções" refletem a exposição ao **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede no estudo MARIPOSA-2 em 130 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR cuja doença progrediu em ou após tratamento com osimertinibe. Os pacientes receberam **Rybrevant®** por via intravenosa na dose de 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) começando na Semana 7 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva AUC 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede na dose de 500 mg/m^2 uma vez a cada 3 semanas semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre 130 pacientes que receberam **Rybrevant®**em combinação com carboplatina e pemetrexede, 52% foram expostos por 6 meses ou mais e 7% foram expostos por mais de um ano. Na população de segurança, as reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, reação relacionada à infusão, fadiga, toxicidade ungueal, náusea, constipação, edema, estomatite, diminuição do apetite e vômito. As anomalias laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição da albumina, aumento da alanina aminotransferase, aumento da gama glutamil transferase, diminuição do sódio, diminuição do potássio e diminuição dos glóbulos brancos, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e linfócitos.

Tratamento de Primeira Linha de Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede na dose recomendada em 151 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR. Entre pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, a exposição média foi de 9,7 meses (faixa: 0,0 a 26,9 meses). Em pacientes que receberam apenas carboplatina e pemetrexede, a exposição média foi de 6,7 meses (faixa 0,0 a 25,3 meses).

A idade média foi de 61 anos (faixa: 27 a 86 anos); 55,6% eram do sexo feminino; 64,4% eram asiáticos, 32,2% eram caucasianos e 86,1% apresentavam peso corporal no período basal < 80 kg.

Reações adversas graves ocorreram em 37,1% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede. As reações adversas graves em ≥ 2% dos pacientes incluíram erupção cutânea, doença pulmonar intersticial,

vômito e hipocalemia. Reações adversas fatais ocorreram em 7 pacientes (4,6%). Um óbito foi considerado relacionado ao tratamento com **Rybrevant®** pelo investigador.

Descontinuação permanente do **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreu em 5,3% dos pacientes. As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente do **Rybrevant®** em ≥ 1% dos pacientes foram toxicidade ungueal, erupção cutânea e dermatite acneiforme.

Interrupções de dose de **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreram em 64,2% dos pacientes. As reações relacionadas à infusão (RRI) que demandaram interrupções da infusão ocorreram em 37,7% dos pacientes. As reações adversas que demandaram interrupção da dose em ≥ 5% dos pacientes incluíram, erupção cutânea, toxicidade ungueal, hipocalemia.

Reduções de dose de **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreram em 35,8% dos pacientes. As reações adversas que demandaram reduções de dose em ≥ 5% dos pacientes incluíram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reações relacionadas à infusão, edema, fadiga, estomatite, constipação, náusea, vômito, diarreia e diminuição do apetite. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição da albumina, aumento da alanina aminotransferase, aumento da gama glutamil transferase, diminuição do sódio, diminuição do potássio e diminuição dos glóbulos brancos, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e linfócitos.

Na Tabela 11 estão resumidas as reações adversas no estudo PAPILLON.

Tabela 11: Reações adversas (≥ 10%) em pacientes de primeira linha com CPNPC com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR tratados com Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede no estudo PAPILLON

Classe de sistema orgânico Reação adversa	**Rybrevant® + carboplatina + pemetrexede (N=151)**		**carboplatina + pemetrexede (N=155)**	
	Todos os Graus (%)	**Grau 3-4 (%)**	**Todos os Graus (%)**	**Grau 3-4 (%)**
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos				
Erupção cutânea*	90,1	19,2	18,7	0
Toxicidade ungueal*	61,6	6,6	3,2	0
Pele seca*	16,6	0	5,8	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Reação relacionada à infusão	41,7	1,3	1,3	0
Edema*	40,4	1,3	18,7	0
Fadiga*	33,8	6,0	37,4	3,9
Pirexia	15,9	0	5,8	0
Distúrbios gastrointestinais				
Estomatite*	43,0	4,0	11,0	0
Constipação	39,7	0	30,3	0,6
Náusea	36,4	0,7	41,9	0
Vômito	21,2	3,3	18,7	0,6

Diarreia	20,5	3,3	12,9	1,3
Hemorroidas	11,9	1,3	1,3	0
Dor abdominal*	10,6	0,7	8,4	0
Distúrbios de metabolismo e nutrição				
Diminuição do apetite	35,8	2,6	27,7	1,3

* Termo agrupado

As reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede incluíram tonturas, mialgia, outros distúrbios oculares, deficiência visual, prurido e doença pulmonar intersticial.

Na Tabela 12 estão resumidas as anormalidades laboratoriais no estudo PAPILLON.

Tabela 12: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥ 20%) que pioraram em relação ao período basal em pacientes de primeira linha com CPNPC metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR no estudo PAPILLON

Anormalidade laboratorial	Rybrevant® + carboplatina + pemetrexede+		carboplatina + pemetrexede	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Química				
Diminuição de albumina	87	7	34	1
Aumento de aspartato aminotransferase	60	1	61	1
Aumento de alanina aminotransferase	57	4	54	1
Diminuição de sódio	55	7	39	4
Aumento de fosfatase alcalina	51	1	28	0
Diminuição de potássio	44	11	17	1
Diminuição de magnésio	39	2	30	1
Aumento de gama glutamil transferase	38	4	43	4
Diminuição de cálcio (corrigida)	27	1	18	1
Hematologia				
Diminuição de células brancas	89	17	76	10
Diminuição de hemoglobina	79	11	85	13
Diminuição de neutrófilos	76	36	61	23
Diminuição de plaquetas	70	10	54	12
Diminuição de linfócitos	61	11	49	13

Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) Tratado Previamente com Mutações de Deleção no Éxon 19 ou de Substituição L858R no Éxon 21 do EGFR

A segurança do **Rybrevant®** em combinação com a carboplatina e pemetrexede foi avaliada no estudo MARIPOSA- 2, que incluiu pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR cuja doença progrediu durante ou após o tratamento com osimertinibe [consulte Estudos Clínicos (14.1)]. Os pacientes receberam **Rybrevant®**, 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) por infusão intravenosa uma vez por semana durante 4 semanas, e então a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) a partir da Semana 7 até progressão ou toxicidade inaceitável. A duração mediana do tratamento foi de 6,3 meses (faixa: 0 a 14,7 meses).

A idade mediana foi de 62 anos (faixa: 36 a 84 anos de idade); 62% eram do sexo feminino; 48% eram asiáticos e 46% eram caucasianos; e 87% apresentavam peso corporal basal < 80 kg.

A reações adversas descritas abaixo na Tabela 13 refletem a exposição ao **Rybrevant®** com carboplatina e pemetrexede (N=130), com duração mediana do tratamento de 6,3 meses (faixa: 0 a 14,7) ou exposição à carboplatina e pemetrexede (N=243) com duração mediana do tratamento de 3,7 meses (faixa: 0 a 15,9) meses.

As reações adversas mais comuns ≥ 20% foram erupção cutânea, reações relacionadas à infusão, fadiga, toxicidade ungueal, náusea, constipação, edema, estomatite, apetite reduzido e vômito. As reações adversas graves em > 1% dos pacientes foram reações relacionadas à infusão, pirexia e doença pulmonar intersticial.

Interrupções da dose do **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreram em 60% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão (RRI) com necessidade de interrupção da infusão ocorreram em 52% dos pacientes. Reações adversas que exigiram a interrupção da dose em ≥ 5% dos pacientes incluíram reações relacionadas à infusão, erupção cutânea e fadiga. Reduções da dose de **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreram em 17% dos pacientes. Reações adversas que exigiram reduções da dose em ≥ 2% dos pacientes incluíram erupção cutânea.

Onze porcento dos pacientes descontinuaram o **Rybrevant®** de forma permanente devido a reações adversas. As reações adversas mais frequentes levando à descontinuação do tratamento em ≥ 5% dos pacientes foram reações relacionadas à infusão.

As anormalidades laboratoriais Grau 3 a 4 mais comuns (≥ 2%) foram albumina reduzida, alanina aminotransferase aumentada, gama-glutamil transferase aumentada, sódio reduzido, potássio reduzido e reduções em leucócitos, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e linfócitos.

Tabela 13. Reações Adversas (≥ 10%) em Pacientes Tratados Previamente com CPNPC com Mutações de Deleção no Éxon 19 ou de Substituição L858R no Éxon 21 do EGFR Tratados com Rybrevant® em Combinação com carboplatina e pemetrexede no MARIPOSA-2

Classe de Sistema de Órgãos Reações Adversas	**Rybrevant®+ carboplatina + pemetrexede (N=130)**		**carboplatina + pemetrexede (N=243)**	
	Todos os Graus (%)	**Grau 3-4 (%)**	**Todos os Graus (%)**	**Grau 3-4 (%)**
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Erupção cutânea*	72	11	12	0
Toxicidade ungueal*	45	2,3	0,4	0
Prurido	15	0	7,0	0
Pele seca*	15	0	2,5	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Reação relacionada à infusão	59	5,4	0,4	0
Fadiga*	51	3,8	35	3,7
Edema*	36	1,5	11	0,4
Pirexia	12	0	10	0
Distúrbios gastrointestinais				

Náusea	45	0,8	37	0,8
Constipação	39	0,8	30	0
Estomatite*	35	2,3	11	0
Vômito	25	0,8	17	0,4
Diarreia	14	0,8	6,6	0,4
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Apetite reduzido	31	0	21	1,2

* Termo agrupado

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede incluem: dor abdominal, hemorroidas, tontura, outros distúrbios oculares, comprometimento visual, crescimento de cílios, ceratite, mialgia e doença pulmonar intersticial.

A Tabela 14 resume as anormalidades laboratoriais do MARIPOSA-2.

Tabela 14. Anormalidades Laboratoriais Selecionadas (≥ 20%) que se Agravaram desde o Período Basal em pacientes com CPNPC com Mutações de Deleção no Éxon 19 ou de Substituição L858R no Éxon 21 do EGFR Tratados com Rybrevant® em Combinação com carboplatina e pemetrexede no MARIPOSA-2

Anormalidade Laboratorial	**Rybrevant® + carboplatina + pemetrexede (N=130)**		**carboplatina + pemetrexede (N=243)**	
	Todos os Graus (%)	**Grau 3 ou 4 (%)**	**Todos os Graus (%)**	**Grau 3 ou 4 (%)**
Bioquímica				
Albumina reduzida	73	4	26	<1
Sódio reduzido	48	11	30	6
Aspartato aminotransferase aumentado	47	1	52	1
Fosfatase alcalina aumentada	42	0	29	<1
Alanina aminotransferase aumentada	39	4	56	6
Magnésio reduzido	38	1	17	<1
Potássio reduzido	37	11	12	3
Gama glutamil transferase aumentada	30	3	41	1

Cálcio reduzido (Corrigido)	25	0	11	1
Hematologia				
Leucócitos reduzidos	90	42	85	19
Contagem de neutrófilos reduzida	74	49	64	25
Contagem de plaquetas reduzida	74	17	58	9
Hemoglobina reduzida	71	12	77	9
Contagem de linfócitos reduzida	69	28	58	18

CPNPC Com Mutação De Inserção no Éxon 20 do EGFR Previamente Tratados

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao **Rybrevant®** na dosagem recomendada em 129 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR cuja doença progrediu durante ou após a quimioterapia à base de platina (CHRYSALIS, NCT02609776). Entre os pacientes que receberam **Rybrevant®**, 44% foram expostos por 6 meses ou mais e 12% foram expostos por mais de um ano.

A mediana de idade foi de 62 anos (faixa: 36 a 84 anos); 61% eram mulheres; 55% eram asiáticos, 35% eram caucasianos e 2,3% eram negros; e 82% tinham peso corporal basal < 80 kg.

Reações adversas graves ocorreram em 30% dos pacientes que receberam **Rybrevant®**. As reações adversas graves em ≥ 2% dos pacientes incluíram embolia pulmonar, pneumonite/DPI, dispneia, dor musculoesquelética, pneumonia e fraqueza muscular. Reações adversas fatais ocorreram em 2 pacientes (1,5%) devido a pneumonia e 1 paciente (0,8%) devido a morte súbita.

A descontinuação permanente de **Rybrevant®** devido à uma reação adversa ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de **Rybrevant®** em ≥ 1% dos pacientes foram pneumonia, RRI, pneumonite/DPI, dispneia, derrame pleural e erupção cutânea.

As interrupções da dose de **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreram em 78% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão (RRI) que necessitaram interrupções da infusão ocorreram em 59% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção da dose em ≥ 5% dos pacientes incluíram dispneia, náusea, erupção cutânea, vômito, fadiga e diarreia.

Reduções de dose de **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreram em 15% dos pacientes. As reações adversas que necessitaram redução da dose em ≥ 2% dos pacientes incluíram erupção cutânea e paroníquia.

As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, RRI, paroníquia, dor musculoesquelética, dispneia, náusea, fadiga, edema, estomatite, tosse, constipação e vômitos. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição dos linfócitos, diminuição da albumina, diminuição do fosfato, diminuição do potássio, aumento da glicose, aumento da fosfatase alcalina, aumento da gama-glutamil transferase e diminuição do sódio.

A Tabela 15 resume as reações adversas no estudo CHRYSALIS.

Tabela 15: Reações adversas (≥ 10%) em pacientes com CPNPC com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia à base de platina e que receberam Rybrevant® no estudo CHRYSALIS

Reações Adversas	**Rybrevant® (N=129)**	
	Todos os Graus (%)	**Graus 3 ou 4 (%)**
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos		
Erupção cutânea*	84	3,9
Prurido	18	0
Pele seca	14	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Reação relacionada à infusão	64	3,1
Fadiga*	33	2,3
Edema*	27	0,8
Pirexia	13	0
Infecções e Infestações		
Paroníquia	50	3,1
Pneumonia*	10	0,8
Distúrbios muscoloesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor musculoesquelética*	47	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Dispnea*	37	2,3
Tosse*	25	0
Distúrbios gastrointestinais		
Náusea	36	0
Estomatite*	26	0,8
Constipação	23	0
Vômito	22	0
Diarreia	16	3,1
Dor abdominal*	11	0,8
Distúrbios vasculares		
Hemorragia*	19	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Diminuição do apetite	15	0
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica*	13	0
Tontura	12	0,8
Dor de cabeça*	10	0,8

*Termos agrupados

As reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** incluíram toxicidade ocular, DPI/pneumonite e necrólise epidérmica tóxica (NET).

A Tabela 16 resume as anormalidades laboratoriais no estudo CHRYSALIS.

Tabela 16: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥ 20%) que pioraram em relação ao período basal em pacientes com CPNPC metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia à base de platina e que receberam Rybrevant® no estudo CHRYSALIS

Anormalidades Laboratoriais	**Rybrevant®+ (N=129)**	
	Todos os Graus (%)	**Graus 3 ou 4 (%)**
Química		
Diminuição de albumina	79	8
Aumento de glicose	56	4
Aumento de fosfatase alcalina	53	4,8
Aumento de creatinina	46	0
Aumento de alanina aminotransferase	38	1,6
Diminuição de fosfato	33	8
Aumento de aspartato aminotransferase	33	0
Diminuição de magnésio	27	0
Aumento de gama-glutamil transferase	27	4
Diminuição de sódio	27	4
Diminuição de potássio	26	6
Hematologia		
Diminuição de linfócitos	36	8

+ O denominador usado para calcular a taxa foi de 126 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Atenção: este medicamento é novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos através do VigiMed, disponível no site da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Não há informações sobre a superdosagem de **Rybrevant®**.

Tratamento

Não há um antídoto específico conhecido para a superdosagem de **Rybrevant®**. Na hipótese de superdosagem, interrompa a administração de **Rybrevant®**, e adote medidas adjuvantes gerais até que a toxicidade clínica tenha sido diminuída ou resolvida.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.3436

Farmacêutica responsável: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Registrado por:
JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.
Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:
Cilag AG - Schaffhausen – Suíça

Importado por:
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/04/2024.

CCDS 2310
VPS TV 6.0