

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrRYBREVANT® SC

Injection d'amivantamab

Produit dans une lignée cellulaire de mammifères au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

1 600 mg/10 mL (160 mg/mL)

2 240 mg/14 mL (160 mg/mL)

2 400 mg/15 mL (160 mg/mL)

3 520 mg/22 mL (160 mg/mL)

Solution pour injection sous-cutanée

Antinéoplasique

RYBREVANT® SC, indiqué pour :

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

bénéficie d'une autorisation de mise en marché **avec conditions**, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur RYBREVANT® SC, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments.

RYBREVANT® SC, indiqué :

- en association avec le lazertinib comme traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de délétions de l'exon 19 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21,
- en association avec le carboplatine et le pemetrexed comme traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de délétions de l'exon 19 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21, et dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par l'osimertinib,
- en association avec le carboplatine et le pemetrexed pour le traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR,

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

Janssen Inc.*
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9
innovativemedicine.jnj.com/canada

Date d'approbation :
2026-06-18

Numéro de contrôle : 299558

Marques de commerce utilisées sous licence.

* Une compagnie Johnson & Johnson

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

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

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un rapport bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de la plus récente approbation	
---	--

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Table des matières

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	4
Table des matières	4
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	6
1 Indications	6
1.1 Pédiatrie.....	6
1.2 Gériatrie.....	6
2 Contre-indications	7
4 Posologie et administration	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.4 Administration.....	14
4.5 Dose oubliée.....	15
5 Surdose	16
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	16
7 Mises en garde et précautions	17
Cancérogenèse et génotoxicité.....	17
Appareil cardiovasculaire.....	17
Conduite et utilisation de machines.....	17
Système immunitaire.....	18
Surveillance et examens de laboratoire.....	18
Fonction visuelle.....	18
Santé reproductive.....	18
Appareil respiratoire.....	19
Appareil cutané.....	19
7.1 Populations particulières.....	20
8 Effets indésirables	21
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	23
Effets indésirables spécifiques.....	37

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	40
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	42
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	46
9	Interactions médicamenteuses.....	46
10	Pharmacologie clinique.....	46
10.1	Mode d'action.....	46
10.2	Pharmacodynamie	46
10.3	Pharmacocinétique	47
10.4	Immunogénicité.....	49
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	49
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....		51
13	Renseignements pharmaceutiques.....	51
14	Études cliniques	51
14.1	Études cliniques par indication	51
	RYBREVANT SC (préparation sous-cutanée).....	51
	RYBREVANT (préparation intraveineuse).....	53
15	Microbiologie	66
16	Toxicologie non clinique	66
17	Monographies de référence	67
Renseignements destinés aux patient·e·s		68

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

La présente monographie de RYBREVANT® SC (injection d'amivantamab) comporte des renseignements sur RYBREVANT® (injection d'amivantamab), la préparation pour administration intraveineuse du produit.

1 Indications

RYBREVANT SC (injection d'amivantamab) est indiqué :

- en association avec le lazertinib comme traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de délétions de l'exon 19 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21.
- en association avec le carboplatine et le pemetrexed comme traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de délétions de l'exon 19 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21, et dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par l'osimertinib.
- en association avec le carboplatine et le pemetrexed pour le traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR.
- comme monothérapie chez les patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, qui sont porteurs de mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR et dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.

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

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de RYBREVANT SC dans la population pédiatrique (< 18 ans) n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Parmi l'ensemble des patients traités par RYBREVANT SC, aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes.

Aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes traités par RYBREVANT en monothérapie ou en association avec le carboplatine et le pemetrexed. Les résultats des études cliniques semblent indiquer que l'utilisation de RYBREVANT chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Les résultats des études cliniques semblent indiquer que l'utilisation concomitante de RYBREVANT et du lazertinib chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité. Les analyses de sous-groupes ont fait état de différences en matière d'efficacité chez les patients âgés. Cependant, aucun test statistique formel évaluant l'efficacité n'a été prévu pour les analyses de sous-groupes en fonction de l'âge et l'interprétation de ces différences n'est pas concluante (voir [7.1.4 Personnes âgées](#), [10.3 Pharmacocinétique](#), [14.1 Études cliniques par indication](#)).

2 Contre-indications

- RYBREVANT® SC est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris à tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- RYBREVANT SC est réservé uniquement à l'administration sous-cutanée. La posologie et les directives d'administration relatives à RYBREVANT SC diffèrent de celles qui s'appliquent à l'amivantamab pour administration intraveineuse. RYBREVANT SC ne doit pas être administré par voie intraveineuse.
- RYBREVANT SC doit être administré par un professionnel de la santé qui dispose d'un soutien médical approprié pour prendre en charge les réactions liées à l'administration (RLA), le cas échéant (voir [7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire](#)).
- Administrer une prémédication avant chaque dose de RYBREVANT SC comme recommandé (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Avant l'amorce du traitement par RYBREVANT SC, il faut effectuer un test validé afin de confirmer la présence d'une délétion de l'exon 19, d'une mutation de substitution L858R de l'exon 21 ou d'une mutation d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR.
- Les patients adultes qui reçoivent actuellement l'amivantamab par voie intraveineuse peuvent passer à RYBREVANT SC pour administration sous-cutanée à compter de la prochaine dose prévue à la Semaine 5 ou plus tard (voir [Tableau 1](#), [Tableau 2](#) et [Tableau 3](#), et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Pour les patients qui reçoivent actuellement RYBREVANT SC toutes les 2 semaines, un schéma posologique toutes les 4 semaines peut être utilisé comme alternative à compter de la prochaine dose prévue (voir [Tableau 1](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Il est recommandé de poursuivre le traitement par RYBREVANT SC jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir [4.4 Administration](#)). Une prémédication doit être administrée avant chaque injection de RYBREVANT SC (voir [Prémédications](#) et [Tableau 5](#)).

RYBREVANT SC en association avec le lazertinib ou en monothérapie (administration toutes les 4 semaines ou toutes les 2 semaines)

Les posologies recommandées de RYBREVANT SC en monothérapie ou en association avec le lazertinib, d'après le poids corporel au départ, sont indiquées au [Tableau 1](#) (administration toutes les 4 semaines) et au [Tableau 2](#) (administration toutes les 2 semaines).

Tableau 1 : Dose et calendrier d'administration recommandés de RYBREVANT SC en association avec le lazertinib ou en monothérapie (administration toutes les 4 semaines)

Poids corporel au départ*	Dose recommandée	Calendrier d'administration
Moins de 80 kg	1 600 mg	<ul style="list-style-type: none">1 fois par semaine (total de 4 doses) des Semaines 1 à 4
	3 520 mg	<ul style="list-style-type: none">Toutes les 4 semaines à compter de la Semaine 5
Supérieur ou égal à 80 kg	2 240 mg	<ul style="list-style-type: none">1 fois par semaine (total de 4 doses) des Semaines 1 à 4
	4 640 mg	<ul style="list-style-type: none">Toutes les 4 semaines à compter de la Semaine 5

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

Tableau 2 : Dose et calendrier d'administration recommandés de RYBREVANT SC en association avec le lazertinib ou en monothérapie (administration toutes les 2 semaines)

Poids corporel au départ*	Dose recommandée	Calendrier d'administration
Moins de 80 kg	1 600 mg	<ul style="list-style-type: none">1 fois par semaine (total de 4 doses) des Semaines 1 à 4Toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5
Supérieur ou égal à 80 kg	2 240 mg	<ul style="list-style-type: none">1 fois par semaine (total de 4 doses) des Semaines 1 à 4Toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5

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

La posologie recommandée de lazertinib est de 240 mg une fois par jour, par voie orale en association avec RYBREVANT SC. Quand il est utilisé en association avec le lazertinib, il est recommandé d'administrer RYBREVANT SC à n'importe quel moment après l'administration du lazertinib lorsque les deux médicaments sont administrés le même jour. Pour obtenir des renseignements sur la posologie et l'administration du lazertinib, consulter la monographie du lazertinib.

RYBREVANT SC en association avec le carboplatine et le pemetrexed (administration toutes les 3 semaines)

Les posologies recommandées de RYBREVANT SC en association avec le carboplatine et le pemetrexed (administration toutes les 3 semaines), d'après le poids corporel au départ, sont indiquées au [Tableau 3](#).

Tableau 3 : Dose et calendrier d'administration recommandés de RYBREVANT SC en association avec le carboplatine et le pemetrexed (administration toutes les 3 semaines)

Poids corporel au départ*	Dose recommandée	Calendrier d'administration
Moins de 80 kg	1 600 mg	Dose initiale (Semaine 1, Jour 1)
	2 400 mg	<ul style="list-style-type: none">1 fois par semaine (total de 3 doses) des Semaines 2 à 4Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7
Supérieur ou égal à 80 kg	2 240 mg	Dose initiale (Semaine 1, Jour 1)
	3 360 mg	<ul style="list-style-type: none">1 fois par semaine (total de 3 doses) des Semaines 2 à 4Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7

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

Lorsqu'il est administré en association avec le carboplatine et le pemetrexed, RYBREVANT SC doit être administré après le carboplatine et le pemetrexed, dans l'ordre suivant : le pemetrexed, le carboplatine, puis RYBREVANT SC.

Tableau 4 : Ordre d'administration et schéma recommandés de RYBREVANT SC en association avec le carboplatine et le pemetrexed

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

RYBREVANT SC	RYBREVANT SC par voie sous-cutanée Voir le Tableau 3 .	1 fois par semaine au cours des 4 premières semaines (Semaines 1 à 4), puis toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.
--------------	---	--

Prémédications

Avant l'injection initiale de RYBREVANT SC (Semaine 1, Jour 1), il faut administrer une prémédication tel que décrit au [Tableau 5](#) pour réduire le risque de réactions liées à l'administration du médicament. Pour les doses subséquentes, administrer des antihistaminiques et des antipyrétiques. Administrer des glucocorticoïdes si nécessaire (voir le [Tableau 5](#)).

Tableau 5 : Prémédications

Médicament	Dose	Voie d'administration	Fenêtre d'administration de la prémédication avant l'administration de RYBREVANT SC
Antihistaminique*	Diphénhydramine (de 25 à 50 mg) ou équivalent	i.v.*	de 15 à 30 minutes
		orale	de 30 à 60 minutes
Antipyrétique*	Acétaminophène (de 650 à 1 000 mg) ou équivalent	i.v.	de 15 à 30 minutes
		orale	de 30 à 60 minutes
Glucocorticoïde‡	Dexaméthasone (20 mg) ou équivalent	i.v.	de 45 à 60 minutes
		orale	au moins 60 minutes
Glucocorticoïde§	Dexaméthasone (10 mg) ou équivalent	i.v.	de 45 à 60 minutes
		orale	de 60 à 90 minutes

* Requis à toutes les doses

‡ Requis à la dose initiale (Semaine 1, Jour 1) ou à la dose subséquente suivante en cas de réaction liée à l'administration

§ Facultatif pour les doses subséquentes

*i.v. intraveineuse

Modifications de la dose

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

Tableau 6 : Réductions de la dose de RYBREVANT SC en cas d'effets indésirables

Dose à laquelle l'effet indésirable est survenu	1 ^{re} réduction de dose	2 ^e réduction de dose	3 ^e réduction de dose
1 600 mg	1 050 mg*	700 mg†	Arrêter le traitement par RYBREVANT SC
2 240 mg	1 600 mg‡	1 050 mg*	
2 400 mg	1 600 mg‡	1 050 mg*	
3 360 mg	2 240 mg§	1 600 mg	

Dose à laquelle l'effet indésirable est survenu	1 ^{re} réduction de dose	2 ^e réduction de dose	3 ^e réduction de dose
3 520 mg	2 400 mg ^{††}	1 600 mg [‡]	
4 640 mg	3 360 mg [#]	2 240 mg [§]	

* Le volume par dose de 1 050 mg doit être de 6,6 mL.

† Le volume par dose de 700 mg doit être de 4,4 mL.

‡ Le volume par dose de 1 600 mg doit être de 10 mL.

§ Le volume par dose de 2 240 mg doit être de 14 mL.

†† Le volume par dose de 2 400 mg doit être de 15 mL.

Le volume par dose de 3 360 mg doit être de 21 mL.

Le [Tableau 7](#) présente les modifications posologiques et la prise en charge recommandées en cas d'effets indésirables.

Tableau 7 : Modifications posologiques et prise en charge recommandées en cas d'effets indésirables liés à RYBREVANT SC

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la dose
Réactions liées à l'administration (RLA) (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire)	Grades 1 à 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre l'injection de RYBREVANT SC au premier signe d'une RLA. Surveiller les patients jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Administer des médicaments de soutien supplémentaires (p. ex. glucocorticoïdes, antihistaminiques, antipyrétiques et antiémétiques supplémentaires) selon la situation clinique. Une fois les symptômes résolus, reprendre l'administration de RYBREVANT SC. Ajouter un corticostéroïde à la prémédication administrée avant la dose suivante (voir Tableau 5).
	Réaction récurrente de grade 3 ou réaction de grade 4	Arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC.
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire)	PID/pneumopathie inflammatoire suspectée (tous les grades)	Interrompre le traitement par RYBREVANT SC.
	PID/pneumopathie inflammatoire confirmée (tous les grades)	Arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC.
Thromboembolie veineuse (TEV; en cas d'association avec le lazertinib [voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire])	Grade 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par RYBREVANT SC et le lazertinib. Administer un traitement anticoagulant selon la situation clinique. Une fois le traitement anticoagulant amorcé, reprendre le traitement par RYBREVANT SC et le lazertinib à la même dose, à la discrétion du professionnel de la santé.

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la dose
	Réaction de grade 4 ou réaction récurrente de grade 2 ou 3, malgré un niveau d'anticoagulation thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC et interrompre le traitement par le lazertinib. • Administrer un traitement anticoagulant selon la situation clinique. • Une fois le traitement anticoagulant amorcé, reprendre le traitement par le lazertinib à la même dose, à la discrétion du professionnel de la santé.
Réactions cutanées ou unguéales (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cutané)	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer des soins de soutien. • Réévaluer après 2 semaines, selon la situation clinique.
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer des soins de soutien, selon la situation clinique. • Si les symptômes ne se sont pas atténués au bout de 2 semaines, envisager de réduire la dose (voir Tableau 6).
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer des soins de soutien, selon la situation clinique. • Interrompre le traitement par RYBREVANT SC jusqu'à ce que l'effet indésirable s'atténue et que son grade soit ≤ 2. • Reprendre le traitement par RYBREVANT SC à une dose réduite (voir Tableau 6). • Si les symptômes ne se sont pas atténués au bout de 2 semaines, arrêter définitivement le traitement.
	Grade 4 et affection cutanée bulleuse, vésication ou affections cutanées exfoliatives sévères, y compris nécrolyse épidermique toxique (NET)	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC.
Autres effets indésirables (voir 8 Effets indésirables)	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par RYBREVANT SC jusqu'à ce que l'effet indésirable s'atténue et que son grade soit ≤ 1, ou que le patient retrouve son état initial. • Reprendre le traitement à la même dose si le patient se rétablit en l'espace de 1 semaine. • Reprendre le traitement par RYBREVANT SC à une dose réduite (voir Tableau 6) si le patient se rétablit après 1 semaine.

Effet indésirable	Sévérité	Modification de la dose
		<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC si le patient ne s'est pas rétabli au bout de 4 semaines.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par RYBREVANT SC jusqu'à ce que l'effet indésirable s'atténue et que son grade soit ≤ 1, ou que le patient retrouve son état initial. • Reprendre le traitement à une dose réduite (voir Tableau 6) si le patient se rétablit en l'espace de 4 semaines. • Arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC si le patient ne s'est pas rétabli au bout de 4 semaines. • Arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC en cas de réaction récurrente de grade 4.

Modifications de la dose recommandées en cas d'effets indésirables de RYBREVANT SC en association avec le carboplatine et le pemetrexed ou en association avec le lazertinib

Lorsque RYBREVANT SC est administré en association avec le carboplatine et le pemetrexed, ou en association avec le lazertinib, suivre les modifications de la dose recommandées au [Tableau 7](#) en cas d'effets indésirables de RYBREVANT SC. Consulter les monographies du carboplatine, du pemetrexed et du lazertinib pour les modifications posologiques recommandées relatives à ces produits.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle sur RYBREVANT SC n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. D'après les analyses pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ([bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ LSN] ou [bilirubine totale $>$ LSN et $\leq 1,5 \times$ LSN]). Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée sont limitées (bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN et $\leq 3 \times$ LSN et tout taux d'ASAT). On ne dispose d'aucune donnée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $> 3 \times$ LSN) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Enfants et adolescents (< 18 ans)

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de RYBREVANT SC chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

- RYBREVANT SC doit être administré par un professionnel de la santé.
- Afin de prévenir les erreurs de médicaments, il est important de vérifier l'étiquette des fioles afin de s'assurer que le médicament qui est préparé et administré est bel et bien la solution pour injection sous-cutanée RYBREVANT SC et non l'amivantamab pour administration intraveineuse. **La solution pour injection sous-cutanée RYBREVANT SC n'est pas destinée à l'administration intraveineuse** et doit uniquement être administrée par injection sous-cutanée.
- RYBREVANT SC est destiné à un usage unique. La solution est prête à l'emploi.
- Il faut inspecter visuellement RYBREVANT SC avant de l'administrer pour déceler la présence de particules ou tout changement de couleur, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Si des particules opaques, un changement de couleur ou d'autres corps étrangers sont visibles, ne pas utiliser la solution.
- Préparer la seringue doseuse dans des conditions aseptiques.
- Chaque volume d'injection ne doit pas dépasser 15 mL.

Préparation en vue de l'administration

Consulter le [Tableau 8](#) pour la préparation de RYBREVANT SC.

Tableau 8 : Volume des doses de RYBREVANT SC

Dose totale de RYBREVANT SC	Volume total par dose
1 600 mg	10 mL
2 240 mg	14 mL
2 400 mg	15 mL
3 360 mg	21 mL [†]
3 520 mg	22 mL [†]
4 640 mg	29 mL [†]

[†] Diviser le volume de la dose à peu près également en deux seringues (le volume de chaque seringue ne doit pas dépasser 15 mL).

- Retirer le nombre requis de fiole(s) de RYBREVANT SC du réfrigérateur (2 à 8 °C)
- Une fois sorti du réfrigérateur, laisser RYBREVANT SC à la température ambiante (15 à 30 °C) pendant au moins 15 minutes. Ne pas réchauffer RYBREVANT SC d'une autre manière. Ne pas agiter.
- Extraire le volume d'injection requis de la (des) fiole(s) de RYBREVANT SC dans une seringue de calibre approprié au moyen d'une aiguille de transfert (voir [Tableau 8](#)). La préparation et l'administration au moyen de seringues de plus petit calibre nécessitent moins de force.

- Si la préparation ne nécessite pas de retirer le contenu complet de la fiole, jeter le volume restant selon les exigences locales.
- Le volume de chaque injection ne doit pas dépasser 15 mL. Diviser les doses nécessitant un volume supérieur à 15 mL en volumes à peu près égaux dans plusieurs seringues.
- RYBREVANT SC est compatible avec les aiguilles d'injection en acier inoxydable, les seringues de polypropylène ou de polycarbonate ainsi que les nécessaires à perfusion sous-cutanée en polyéthylène, en polyuréthane et en polychlorure de vinyle. Le nécessaire à perfusion peut être purgé au moyen d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % si besoin.
- Remplacer l'aiguille de transfert par des accessoires appropriés pour le transport ou l'administration. L'utilisation d'un nécessaire à perfusion ou une aiguille de calibre 21 à 23 est recommandée pour faciliter l'administration.

Conservation de la seringue préparée

Le contenu des seringues préparées de RYBREVANT SC doit être administré immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver les seringues préparées de RYBREVANT SC au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant un maximum de 24 heures, puis à température ambiante (entre 15 et 30 °C) pendant un maximum de 24 heures. Jeter la seringue préparée après plus de 24 heures au réfrigérateur ou plus de 24 heures à la température ambiante. En cas de conservation au réfrigérateur, laisser la seringue atteindre la température ambiante avant l'administration.

Administration de RYBREVANT SC

- **Si une seule seringue est nécessaire, le volume requis de RYBREVANT SC doit être injecté dans le tissu sous-cutané de l'abdomen sur une période d'environ 5 minutes.**
- **Si plusieurs seringues sont nécessaires, les injections de RYBREVANT SC doivent être administrées de façon consécutive dans des quadrants distincts de l'abdomen, chacune sur une période de 5 minutes.**
- Changer de site d'injection lors de la prochaine dose prévue.
- Si le patient éprouve de la douleur, interrompre l'injection ou ralentir le débit d'administration. Si ces mesures ne permettent pas de soulager la douleur, un deuxième site d'injection peut être choisi du côté opposé de l'abdomen pour administrer le reste de la dose.
- Si l'administration se fait au moyen d'un nécessaire à perfusion sous-cutanée, il faut s'assurer d'administrer la dose complète. Une solution de chlorure de sodium à 0,9 % peut être utilisée pour faire passer tout le médicament restant au travers de la tubulure.
- Ne pas injecter le médicament dans un tatouage, une cicatrice ou une région dont la peau est rouge, contusionnée, sensible, indurée ou autrement altérée, ni dans les 2 pouces (5 cm) entourant le nombril.
- Tout médicament inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

4.5 Dose oubliée

Calendrier d'administration toutes les 2 ou 4 semaines :

- Si une dose de RYBREVANT SC est omise au cours des Semaines 1 à 4, administrer la dose dans les 24 heures.

- Si une dose de RYBREVANT SC est omise à la Semaine 5 ou par la suite, administrer la dose dans les 7 jours.

Calendrier d'administration toutes les 3 semaines :

- Si une dose de RYBREVANT SC au cours des Semaines 1 à 3, administrer la dose dans les 24 heures.
- Si une dose de RYBREVANT SC est omise à la Semaine 4 ou par la suite, administrer la dose dans les 7 jours.

Si la dose omise n'est pas administrée dans les délais indiqués ci-dessus, **ne pas** l'administrer. Administrer la dose suivante selon le calendrier d'administration habituel.

5 Surdose

Il n'existe pas d'information sur les surdoses avec RYBREVANT SC. Il n'existe aucun antidote spécifique connu à une surdose de RYBREVANT SC. En cas de surdose, arrêter le traitement par RYBREVANT SC, surveiller l'apparition de signes ou de symptômes d'effet indésirable et prendre des mesures de soutien générales jusqu'à l'atténuation ou la disparition de la toxicité clinique.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des médicaments biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 9 : Formes pharmaceutiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution pour injection sous-cutanée	Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)*, sel disodique dihydraté d'EDTA, acide acétique glacial, L-méthionine, polysorbate 80, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables
	1 600 mg/10 mL (160 mg/mL)	
	2 240 mg/14 mL (160 mg/mL)	
	2 400 mg/15 mL (160 mg/mL)	
	3 520 mg/22 mL (160 mg/mL)	

* L'hyaluronidase humaine recombinante est une endoglycosidase utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des médicaments administrés en concomitance par voie sous-cutanée.

Description

La solution pour administration sous-cutanée RYBREVANT SC est incolore à jaune pâle et ne contient pas d'agents de conservation. Chaque fiole unidose contient 160 mg/mL d'amivantamab.

7 Mises en garde et précautions

Cancérogenèse et génotoxicité

Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène ou mutagène de l'amivantamab (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

Appareil cardiovasculaire

Dysfonctionnement ventriculaire gauche et cardiomyopathie

Chez des patients recevant RYBREVANT SC en association avec le lazertinib, des réductions de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (réduction de plus de 10 points de pourcentage et chute de cette valeur en deçà de la limite inférieure de la normale) et des manifestations de cardiomyopathie (définie comme une insuffisance cardiaque, une insuffisance cardiaque chronique, une insuffisance cardiaque congestive, un œdème pulmonaire, une baisse de la fraction d'éjection ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche) ont été reportées. Consulter la monographie du lazertinib (voir [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#)).

Thromboembolie veineuse (TEV)

Chez des patients recevant RYBREVANT SC en association avec le lazertinib, des épisodes de thromboembolie veineuse (TEV), y compris des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires, dont certains cas mortels, ont été signalés. Les épisodes de TEV sont survenus la plupart du temps durant les 4 premiers mois du traitement (voir [8 Effets indésirables](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#)).

Il est recommandé d'administrer une anticoagulothérapie préventive au cours des 4 premiers mois du traitement afin de prévenir les TEV. Une anticoagulothérapie préventive de plus de 4 mois peut être envisagée selon les facteurs de risque de chaque patient. L'utilisation d'anticoagulants doit être conforme aux lignes directrices cliniques; l'utilisation d'antagonistes de la vitamine K n'est pas recommandée.

Il faut demeurer à l'affût de tout signe ou symptôme de TEV. Traiter les patients atteints de TEV avec des anticoagulants selon la situation clinique (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

En cas de TEV de grade 4 ou de TEV récurrente de grade 2 ou 3, malgré un niveau d'anticoagulation thérapeutique, cesser définitivement le traitement par RYBREVANT SC et interrompre le traitement par le lazertinib. Administrer un traitement anticoagulant selon la situation clinique. Une fois le traitement anticoagulant amorcé, reprendre le traitement par le lazertinib à la même dose, à la discrétion du professionnel de la santé (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Conduite et utilisation de machines

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

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

Systeme immunitaire

Des réactions liées à l'administration (RLA) peuvent survenir chez les patients traités par RYBREVANT SC. Les signes et symptômes les plus fréquents comprennent frissons, dyspnée, bouffées congestives, fièvre et gêne thoracique (voir [8 Effets indésirables](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#)).

Avant l'injection initiale (Semaine 1, Jour 1) de RYBREVANT SC, administrer des antihistaminiques, des antipyrétiques et des glucocorticoïdes pour réduire le risque de RLA (voir [Tableau 5](#)). Avant les doses subséquentes, administrer des antihistaminiques et des antipyrétiques (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Traiter les patients par RYBREVANT SC dans une infrastructure dotée du soutien médical approprié nécessaire au traitement des RLA. Interrompre l'injection de RYBREVANT SC, si elle est en cours, au premier signe de RLA et administrer les soins de soutien selon la situation clinique. Une fois les symptômes résolus, reprendre l'administration de RYBREVANT SC. En cas de RLA de grade 4 ou de RLA récurrentes de grade 3, cesser définitivement le traitement par RYBREVANT SC (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Avant d'instaurer le traitement par RYBREVANT SC en association avec le lazertinib, il faut procéder au dosage des électrolytes (calcium, potassium et magnésium). Consulter la monographie du lazertinib (voir [8 Effets indésirables](#)).

Si le patient présente des facteurs de risque cardiaque ou une affection pouvant altérer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), consulter la monographie du lazertinib.

Fonction visuelle

Des troubles oculaires peuvent survenir chez les patients traités par RYBREVANT SC y compris : kératite, sécheresse oculaire, vision trouble, prurit de l'œil, altération visuelle, augmentation de la sécrétion lacrymale, hyperémie oculaire, ptose de la paupière, croissance anormale des cils, hyperémie conjonctivale, blépharite et uvéite (voir [8 Effets indésirables](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#)).

Adresser rapidement les patients présentant une aggravation des symptômes oculaires à un ophtalmologiste et expliquer aux patients qu'ils doivent arrêter d'utiliser des lentilles de contact jusqu'à ce que les symptômes soient évalués. Réduire la dose de RYBREVANT SC ou suspendre ou arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC en fonction de la sévérité de l'événement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Santé reproductive

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

- **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée pour déterminer les effets potentiels de RYBREVANT SC sur la fertilité des hommes et des femmes (voir [7.1.1 Grossesse](#) et [16 Toxicologie non clinique](#)).

Appareil respiratoire

Une pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire, dont certains cas ont été mortels, peut survenir chez des patients traités par RYBREVANT SC (voir [8 Effets indésirables](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#)).

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

Surveiller l'apparition de symptômes évocateurs de PID/ pneumopathie inflammatoire (p. ex. dyspnée, toux, fièvre). Si des symptômes apparaissent, interrompre le traitement par RYBREVANT SC pendant l'évaluation de ces symptômes. Évaluer les cas soupçonnés de PID et instaurer un traitement approprié, au besoin. Arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC chez les patients atteints d'une PID confirmée (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Appareil cutané

Des réactions cutanées et unguéales peuvent survenir chez les patients traités par RYBREVANT SC. Ces réactions comprennent : éruption cutanée sévère, dermatite acnéiforme, érythrodysesthésie palmoplantaire, prurit, sécheresse cutanée et périonyxis. Une nécrolyse épidermique toxique (NET) a été signalée pendant le traitement par RYBREVANT (voir [8 Effets indésirables](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#)).

Lors de l'instauration d'un traitement par RYBREVANT SC, envisager un traitement prophylactique pour réduire le risque de réactions cutanées ou unguéales, ou pour en réduire la sévérité. Cela comprend notamment l'administration d'un antibiotique par voie orale (doxycycline ou minocycline à 100 mg 2 fois par jour), en commençant le Jour 1 des 12 premières semaines de traitement. Après la fin de l'antibiothérapie orale, une lotion topique antibiotique (clindamycine à 1 % 1 fois par jour) doit être utilisée sur le cuir chevelu au cours des 9 prochains mois de traitement par RYBREVANT SC. Pendant le traitement, recommander l'utilisation d'une lotion cutanée hydratante non comédogène (les préparations à base de céramide ou d'autres préparations qui procurent une hydratation cutanée de longue durée et qui ne contiennent pas d'ingrédients asséchant la peau, sont à privilégier) sur le visage et sur tout le corps (sauf sur le cuir chevelu) et d'une solution de chlorhexidine à 4 % pour le lavage des mains et des pieds. Aviser les patients de limiter leur exposition au soleil pendant le traitement par RYBREVANT SC et pendant les 2 mois qui suivent l'arrêt de RYBREVANT SC, de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser un écran solaire à large spectre qui protège contre les UVA et les UVB.

En cas de réactions cutanées ou unguéales, administrer des soins de soutien et instaurer un traitement par des corticostéroïdes topiques et par des antibiotiques topiques et/ou oraux. Pour les événements de grade 3 ou de grade 2 mal tolérés, ajouter des antibiotiques systémiques et des stéroïdes oraux, et envisager une consultation dermatologique. En cas de réaction cutanée de grade 4, arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC. Adresser

rapidement le patient à un dermatologue s'il présente une éruption cutanée sévère ou bien un tableau ou une distribution atypique, ou encore si son état ne s'est pas amélioré au bout de 2 semaines. Réduire la dose de RYBREVANT SC ou suspendre ou arrêter définitivement le traitement par RYBREVANT SC en fonction de la sévérité de l'événement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants et adolescents

L'efficacité et l'innocuité de RYBREVANT SC chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Dans l'ensemble, aucune différence quant à l'efficacité n'a été observée entre les patients traités par RYBREVANT SC qui étaient âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes.

On dispose de données cliniques limitées sur l'emploi de RYBREVANT SC en association avec le lazertinib chez les patients de 75 ans ou plus.

Chez les patients traités par RYBREVANT (préparation intraveineuse) en monothérapie, en association avec le carboplatine et le pemetrexed ou en association avec le lazertinib, des différences ont été observées au niveau de l'innocuité entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes, tel que décrit ci-dessous.

Lors de l'étude MARIPOSA, les effets indésirables de grade 4 ou 5 ont été reportés plus fréquemment chez les patients âgés (≥ 65 ans) traités par RYBREVANT en association avec le lazertinib que chez ceux de moins de 65 ans (21 % vs 7 %). L'incidence des effets indésirables

graves a également été plus élevée chez les patients âgés de 65 ans ou plus (62 % vs 38 % chez les moins de 65 ans). Si les taux d'interruption du traitement et de réduction de la dose ont été comparables, le taux d'effets indésirables menant à tout arrêt du traitement a été plus élevé chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez les moins de 65 ans (47 % vs 25 %).

Parmi les 281 patients traités par RYBREVANT au cours des études PAPILLON et MARIPOSA-2, 38 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 9 % de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente quant à l'efficacité en fonction de l'âge n'a été observée. Des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement par tout agent à l'étude ont été signalés chez 13,8 % des patients de moins de 65 ans et chez 33,6 % des patients âgés de 65 ans ou plus.

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

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants observés avec RYBREVANT SC ou RYBREVANT administré en association avec le lazertinib, ou en association avec le carboplatine et le pemetrexed, ou administré seul en monothérapie sont traités à la section Mises en garde et précautions (voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#)).

- Dysfonctionnement ventriculaire gauche et cardiomyopathie, et TEV (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#), et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#))
- Réactions liées à l'administration (voir [7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#))
- Troubles oculaires (voir [7 Mises en garde et précautions, Fonction visuelle](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#))
- PID/pneumopathie inflammatoire (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#))
- Réactions cutanées ou unguéales (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil cutané](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables spécifiques](#))

RYBREVANT SC (préparation sous-cutanée)

RYBREVANT SC en association avec le lazertinib

CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR ayant déjà été traité

L'innocuité de RYBREVANT SC en association avec le lazertinib décrite dans la section [Effets indésirables](#) a été établie d'après l'exposition de 206 patients inscrits à l'étude PALOMA-3. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) chez les patients recevant RYBREVANT SC en association avec le lazertinib ont été les suivants : éruption cutanée, toxicité unguéale, fatigue, stomatite, œdème, nausées, diminution de l'appétit, vomissements, diarrhée et constipation. Les résultats anormaux des examens de laboratoire de grade 3 et 4 les plus fréquents ($\geq 2\%$) ont été les suivants : diminution des lymphocytes, diminution du sodium, diminution du potassium, diminution de l'albumine, augmentation de l'alanine aminotransférase, diminution des plaquettes, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase et diminution de l'hémoglobine.

RYBREVANT (préparation intraveineuse)

RYBREVANT en association avec le lazertinib

Traitement de première intention du CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR

L'innocuité de RYBREVANT en association avec le lazertinib décrite dans la section [Effets indésirables](#) a été établie d'après l'exposition de 421 patients inscrits à l'étude MARIPOSA. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) chez les patients recevant RYBREVANT en association avec le lazertinib ont été les suivants : périonyxis, réactions liées à la perfusion (spécifiques à l'amivantamab), éruption cutanée, hypoalbuminémie (spécifique à l'amivantamab), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), œdème périphérique, constipation, diarrhée, dermatite acnéiforme, stomatite, augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), COVID-19, diminution de l'appétit, prurit, anémie, nausées et hypocalcémie. Les résultats anormaux des examens de laboratoire de grade 3 et 4 les plus fréquents ($\geq 2\%$) ont été les suivants : diminution de l'albumine, augmentation de l'ALAT, diminution du sodium, diminution du potassium, diminution de l'hémoglobine, augmentation de l'ASAT, augmentation du magnésium et augmentation de la gamma-glutamyltransférase.

RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Les données d'innocuité groupées des populations décrites dans la section [Effets indésirables](#) reflètent aussi l'exposition à RYBREVANT administré en association avec le carboplatine et le pemetrexed à 281 patients de 2 études :

- MARIPOSA-2 (NSC3002), menée chez 130 patients;
- PAPILLON (NSC3001), menée chez 151 patients.

Chez les 281 patients qui ont reçu RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed, 65 % ont été exposés pendant au moins 6 mois et 24 %, pendant plus d'un an.

Au total, 281 patients ont été exposés à RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed au cours des études PAPILLON (N = 151) et MARIPOSA-2 (N = 130) pendant une durée médiane de 7,75 mois (intervalle : 0 à 26,9 mois), et 398 ont été exposés au carboplatine et au pemetrexed pendant une durée médiane de 4,86 mois (intervalle de 0 à 25,3 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été les suivants : éruption cutanée, neutropénie, réactions liées à la perfusion, périonyxis, fatigue, anémie, nausées, thrombopénie, stomatite, constipation, œdème, diminution de l'appétit, leucopénie, hypoalbuminémie, augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT et vomissements.

Les résultats anormaux des examens de laboratoire de grade 3 et 4 les plus fréquents ($\geq 2\%$) ont été les suivants : diminution des neutrophiles, diminution des globules blancs, diminution des lymphocytes, diminution des plaquettes, diminution de l'hémoglobine, diminution du potassium, diminution du sodium, diminution de l'albumine, augmentation de l'ALAT et augmentation de la gamma-glutamyltransférase.

RYBREVANT en monothérapie

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

L'innocuité de RYBREVANT décrite dans la section [Effets indésirables](#) a été établie d'après l'exposition des 129 participants de l'étude CHRYSALIS. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient les suivants : dermatite acnéiforme, éruption cutanée, réactions liées à la perfusion, nausées, périonyxis, fatigue, hypoalbuminémie, constipation, stomatite, œdème périphérique et augmentation de l'ALAT. Les résultats anormaux des examens de laboratoire de grade 3 et 4 les plus fréquents ($\geq 2\%$) étaient les suivants : diminution de l'albumine, diminution des phosphates, diminution du potassium, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation du glucose, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, diminution du sodium, augmentation de l'ALAT, et diminution des lymphocytes, des neutrophiles, de l'hémoglobine et des globules blancs.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

RYBREVANT SC (préparation sous-cutanée)

RYBREVANT SC en association avec le lazertinib

CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR ayant déjà été traité

L'innocuité de RYBREVANT SC en association avec le lazertinib chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR a été évaluée dans le cadre de l'étude PALOMA-3. Les patients ont reçu RYBREVANT SC (n = 206) ou RYBREVANT (amivantamab par voie intraveineuse [i.v.; n = 212]), tous deux en association avec le lazertinib, selon les schémas posologiques recommandés dans le cadre de l'étude PALOMA-3 (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)). De plus, 164 patients (80 %) qui recevaient RYBREVANT SC et 171 patients (81 %) qui recevaient RYBREVANT ont reçu un traitement anticoagulant préventif, avec soit un anticoagulant oral direct ou une héparine de bas poids moléculaire au cours des 4 premiers mois du traitement à l'étude. Parmi les patients recevant RYBREVANT SC, 33 % ont été exposés au médicament pendant 6 mois ou plus et 3,4 %, pendant plus d'1 an. Pour des renseignements détaillés sur la population de l'étude, voir la section [14.1 Études cliniques par indication](#).

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de RYBREVANT SC concordait avec le profil d'innocuité établi de RYBREVANT.

Les effets indésirables les plus fréquents observés ($\geq 10\%$) dans le cadre de l'étude PALOMA-3 sont présentés au [Tableau 10](#).

Des effets indésirables ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par RYBREVANT SC chez 7 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement par RYBREVANT SC chez au moins 1 % des patients ont été la PID (4,9 %) et l'éruption cutanée (1,5 %).

Les effets indésirables ayant nécessité l'interruption du traitement par RYBREVANT SC chez au moins 5 % des patients ont été l'éruption cutanée (18 %) et la toxicité unguéale (9 %). Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose de RYBREVANT SC chez au moins 5 % des patients ont été l'éruption cutanée (8 %) et la toxicité unguéale (6 %).

Les effets indésirables graves signalés chez au moins 2 % des patients recevant RYBREVANT SC en association avec le lazertinib ont inclus la PID (6 %) et la fatigue (2,4 %). Une PID d'issue mortelle est survenue chez 1 (0,5 %) patient du groupe RYBREVANT SC et chez 3 (1,4 %) patients du groupe amivantamab par voie intraveineuse, les deux groupes de patients recevaient également le lazertinib en association.

L'incidence globale de TEV a été de 11 %; l'incidence de TEV a été de 9 % dans le groupe RYBREVANT SC + lazertinib et de 13 % dans le groupe amivantamab i.v. + lazertinib. Le taux d'utilisation d'une anticoagulothérapie était similaire entre les deux groupes de traitement (80 % sous RYBREVANT SC et 81 % sous amivantamab i.v.). Chez les patients sous RYBREVANT SC + lazertinib, l'incidence de TEV a été de 16,7 % chez ceux n'ayant pas reçu d'anticoagulothérapie préventive et de 6,5 % chez ceux en ayant reçu une. Pour des renseignements détaillés sur la population de l'étude, voir la section [14 Études cliniques](#).

Le [Tableau 10](#) résume les effets indésirables ($\geq 10\%$) signalés dans le cadre de l'étude PALOMA-3.

Tableau 10 : Effets indésirables survenus chez $\geq 10\%$ des patients recevant RYBREVANT SC ou RYBREVANT (amivantamab i.v.) lors de l'étude NSC3004 (PALOMA-3)

Classification par système et organe	RYBREVANT SC + lazertinib (n = 206)		RYBREVANT + lazertinib (n+ = 210)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Affections oculaires				
Autres affections oculaires ^a	12	0,5	8	0
Affections gastro-intestinales				
Stomatite ^b	35	0,5	38	2,9
Nausées	29	0,5	25	1,4
Vomissements	21	1,0	20	0,5
Diarrhée	21	1,5	19	1,0
Constipation	20	0	20	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^c	43	3,4	36	2,9
Œdème ^d	32	2,9	32	1,0
Pyrexie	12	0	10	0
Réactions au point d'injection ^e	11	0	0	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Réactions liées à	13	0,5	66	3,8

Classification par système et organe	RYBREVANT SC + lazertinib (n = 206)		RYBREVANT + lazertinib (n+ = 210)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
l'administration/réactions liées à la perfusion [†]				
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	22	0,5	25	1,4
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	16	0	6	0
Affections du système nerveux				
Étourdissements	12	0	12	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^f	80	14	79	11
Toxicité unguéale ^g	56	3,9	54	1,4
Sécheresse cutanée ^h	19	0	18	0
Prurit	16	0	12	0
Affections vasculaires				
Thromboembolie veineuse ⁱ	9	1,0	13	2,9
<p>^a Incluant sécheresse oculaire, blépharite, hyperémie conjonctivale, trouble oculaire, hyperémie oculaire, conjonctivite, augmentation de la sécrétion lacrymale</p> <p>^b Incluant stomatite, ulcération buccale, chéillite, ulcère aphteux, inflammation des muqueuses, glossite</p> <p>^c Incluant asthénie, fatigue, malaise</p> <p>^d Incluant œdème périphérique, œdème, œdème du visage, gonflement périphérique, œdème localisé, œdème généralisé, gonflement du visage</p> <p>^e Incluant érythème au site d'injection, hématome au site d'injection, hémorragie au site d'injection, réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, prurit au site d'injection</p> <p>^f Incluant éruption cutanée, dermatite acnéiforme, dermatite, acné, éruption maculopapuleuse, érythrodysesthésie palmoplantaire, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, lésion de la peau, érythème, éruption maculeuse, éruption pustuleuse, folliculite, impétigo, éruption périnéale, éruption érythémateuse, exfoliation cutanée, éruption folliculaire</p> <p>^g Incluant trouble unguéal, onychoclasie, onycholyse, périonyxis, infection unguéale, toxicité unguéale, onychomadèse</p> <p>^h Incluant sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérodermie, eczéma, xérose</p> <p>ⁱ Incluant embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse d'un membre, thrombose, embolie, embolie veineuse, thrombose de la veine sous-clavière</p> <p>[†] « Réactions liées à l'administration » désigne les réactions générales associées à l'administration sous-cutanée de RYBREVANT SC; « réactions liées à la perfusion » désigne les réactions générales associées à l'administration intraveineuse de RYBREVANT (amivantamab i.v.).</p>				

RYBREVANT (préparation intraveineuse)

RYBREVANT en association avec le lazertinib

Traitement de première intention du CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR

Les données d'innocuité présentées ci-après ont été établies d'après l'exposition à RYBREVANT en association avec le lazertinib chez 421 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique jamais traité auparavant, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR dans le cadre de l'étude MARIPOSA. Les patients de l'étude MARIPOSA ont reçu le lazertinib à 240 mg par voie orale une fois par jour et RYBREVANT par voie intraveineuse à raison de 1 050 mg (pour les

patients < 80 kg) ou de 1 400 mg (pour les patients ≥ 80 kg) une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à partir de la semaine 5. Les patients du groupe osimertinib ont reçu l'osimertinib à 80 mg une fois par jour.

La durée médiane du traitement a été de 18,5 mois (intervalle : 0,2 à 31,4 mois) dans le groupe traité par RYBREVANT en association avec le lazertinib et de 18,0 mois (intervalle : 0,2 à 32,7 mois) dans le groupe traité par l'osimertinib. Parmi les 421 patients ayant reçu RYBREVANT en association avec le lazertinib, 72,9 % ont été exposés à RYBREVANT pendant 6 mois ou plus et 59,1 %, pendant plus d'un an. Pour des renseignements détaillés sur la population de l'étude, voir la section [14.1 Études cliniques par indication](#).

Les effets indésirables signalés chez au moins 20 % des patients qui recevaient RYBREVANT en association avec le lazertinib étaient les suivants : périonyxis, réactions liées à la perfusion (spécifiques à l'amivantamab), éruption cutanée, hypoalbuminémie (spécifique à l'amivantamab), augmentation de l'ALAT, œdème périphérique, constipation, diarrhée, dermatite acnéiforme, stomatite, augmentation de l'ASAT, COVID-19, diminution de l'appétit, prurit, anémie, nausées et hypocalcémie.

Le traitement par RYBREVANT en association avec le lazertinib a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 81 % des patients. Les effets indésirables nécessitant l'interruption du traitement chez au moins 5 % des patients comprenaient les suivants : réactions liées à la perfusion, éruption cutanée, toxicité unguéale, thromboembolie veineuse, augmentation de l'ALAT, œdème, hypoalbuminémie, fatigue, stomatite et augmentation de l'ASAT.

Des réductions de la dose de RYBREVANT en association avec le lazertinib en raison d'un effet indésirable ont été effectuées chez 42 % des patients. L'éruption cutanée et la toxicité unguéale ont été les effets indésirables ayant nécessité des réductions de la dose chez au moins 5 % des patients.

Des effets indésirables ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par RYBREVANT chez 22 % des patients. L'éruption cutanée, la toxicité unguéale, les réactions liées à la perfusion, la PID, la thromboembolie veineuse, l'œdème, la fatigue et l'hypoalbuminémie ont été les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement par RYBREVANT chez au moins 1 % des patients.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 49 % des patients qui recevaient RYBREVANT en association avec le lazertinib. Les effets indésirables graves survenus chez plus de 2 % des patients recevant RYBREVANT en association avec le lazertinib ont été les suivants : embolie pulmonaire (6,2 %), pneumonie (4,0 %), thrombose veineuse profonde (2,9 %), PID/pneumopathie inflammatoire (2,9 %), COVID-19 (2,4 %), réactions liées à perfusion (2,1 %; spécifiques à l'amivantamab), éruption cutanée (2,1 %) et épanchement pleural (2,1 %).

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 7 % des patients recevant RYBREVANT en association avec le lazertinib, notamment le décès sans autre précision (1,2 %); le sepsis et l'insuffisance respiratoire (1 % chacun); la pneumonie, l'infarctus du myocarde et la mort subite (0,7 % chacun); l'infarctus cérébral, l'embolie pulmonaire et l'infection à COVID-19 (0,5 % chacun); la PID/pneumopathie inflammatoire, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'arrêt cardiopulmonaire (0,2 % chacun).

Le [Tableau 11](#) résume les effets indésirables (≥ 10 %) signalés dans le cadre de l'étude MARIPOSA.

Tableau 11 : Effets indésirables (≥ 10 %) signalés durant le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR, au cours de l'étude MARIPOSA

Classification par système et organe Effet indésirable	RYBREVANT + lazertinib n = 421		Osimertinib n = 428	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Affections oculaires				
Infections, irritations et inflammations oculaires ^a	15	0,5	4	0
Affections gastro-intestinales				
Stomatite ^b	43	2	26	0,5
Constipation	29	0	13	0
Diarrhée	29	2	44	0,7
Nausées	21	1	14	0,2
Vomissements	12	0,5	5	0
Hémorroïdes	10	0,2	2	0,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème ^c	47	3	9	0
Fatigue ^d	32	4	20	2
Pyrexie	12	0	9	0
Infections et infestation				
Périonyxis	68	11	28	0,5
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Réaction liée à la perfusion ^e	63	6	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	24	1	18	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Spasmes musculaires	17	0,5	7	0
Extrémités douloureuses	15	0,2	5	0
Myalgie	13	0,7	4	0
Dorsalgie	11	0,2	11	0
Affections du système nerveux				
Paresthésie ^f	34	2	10	0,2
Céphalées	13	0,2	13	0
Étourdissements	12	0	7	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^g	88	26	47	0,7
Sécheresse cutanée ^h	26	1	20	0,5
Prurit	24	0,5	17	0,2
Affections vasculaires				
Thromboembolie veineuse ⁱ	36	11	8	3

^a Incluant blépharite, hyperémie conjonctivale, conjonctivite, épisclérite, prurit de l'œil, conjonctivite non infectieuse, hyperémie oculaire

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

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

^d Incluant asthénie, fatigue

^e Effets indésirables spécifiques à l'amivantamab

Classification par système et organe Effet indésirable	RYBREVANT + lazertinib n = 421		Osimertinib n = 428	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
f Incluant dysesthésie, hypoesthésie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensitivomotrice périphérique, neuropathie périphérique sensitive, polyneuropathie				
g Incluant acné, dermatite, dermatite acnéiforme, érythème, folliculite, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, lésion de la peau				
h Incluant sécheresse cutanée, eczéma, eczéma craquelé, fissures cutanées, xérodermie, xérose				
i Incluant thrombose de la veine axillaire, thrombose veineuse profonde, embolie, embolie veineuse, thrombose de la veine jugulaire, thrombose de la veine porte, embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, thrombose du sinus sigmoïde, thrombose du sinus sagittal supérieur, thrombose, thrombose de la veine cave, thrombose veineuse, thrombose veineuse d'un membre				

RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed

CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR ayant déjà été traité

L'innocuité de RYBREVANT administré en association avec le carboplatine et le pemetrexed a été évaluée dans le cadre de l'étude MARIPOSA-2 (NSC3002), menée chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR, dont la maladie avait progressé pendant ou après un traitement par l'osimertinib (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)). Les patients recevaient RYBREVANT à une dose de 1 400 mg (pour les patients ayant un poids corporel < 80 kg) ou de 1 750 mg (pour les patients ayant un poids corporel ≥ 80 kg) par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 3 semaines à une dose de 1 750 mg (pour les patients ayant un poids corporel < 80 kg) ou de 2 100 mg (pour les patients ayant un poids corporel ≥ 80 kg) à compter de la semaine 7 jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les patients ont été exposés à RYBREVANT administré en association avec le carboplatine et le pemetrexed (n = 130) pendant une durée médiane de traitement de 6,3 mois (intervalle : 0 à 14,7 mois) et au carboplatine et au pemetrexed (n = 243) pendant une durée médiane de traitement de 3,7 mois (intervalle : 0 à 15,9 mois).

Chez les patients qui recevaient RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed, les événements indésirables survenus pendant le traitement (EIST) les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les suivants : réactions liées à la perfusion, neutropénie, nausées, éruption cutanée, thrombopénie, anémie, constipation, périonyxis, œdème périphérique, stomatite, diminution de l'appétit, leucopénie, fatigue, asthénie, vomissements, hypoalbuminémie, COVID-19, augmentation de l'ALAT et dermatite acnéiforme. Chez les patients qui recevaient le carboplatine et le pemetrexed, les EIST les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les suivants : neutropénie, anémie, nausées, thrombopénie, constipation, leucopénie, augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT et diminution de l'appétit.

Le traitement par RYBREVANT a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 60 % des patients. Des réactions liées à la perfusion nécessitant l'interruption de la perfusion sont survenues chez 52 % des patients. Les effets indésirables nécessitant l'interruption du traitement chez au moins 5 % des patients comprenaient la neutropénie, la thrombopénie, la

COVID-19, la leucopénie et l'éruption cutanée. Des réductions de la dose de RYBREVANT en raison d'un effet indésirable ont été effectuées chez 17 % des patients. La neutropénie et l'éruption cutanée ont été les effets indésirables ayant nécessité des réductions de la dose chez au moins 2 % des patients le plus souvent signalés.

Des effets indésirables ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par RYBREVANT chez 15 % des patients. Les réactions liées à la perfusion ont été les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement chez au moins 1 % des patients le plus souvent signalés.

Les résultats anormaux des examens de laboratoire de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 2 %) ont été les suivants : diminution de l'albumine, augmentation de l'ALAT, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, diminution du sodium, diminution du potassium et diminutions des globules blancs, de l'hémoglobine, des neutrophiles, des plaquettes et des lymphocytes.

Des événements indésirables graves sont survenus chez 32,3 % des patients qui recevaient RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed, et chez 20,2 % des patients traités par la chimiothérapie seulement. Dans le groupe de MARIPOSA-2 recevant le schéma RYBREVANT-carboplatine-pemetrexed, des EIST de grade 3 ou plus ont été signalés chez 79,0 % des patients asiatiques et 64,1 % des patients non asiatiques. Des événements indésirables graves sont survenus chez 40,3 % des patients asiatiques et 23,4 % des patients non asiatiques.

Les événements indésirables graves survenus chez au moins 2 % des patients recevant RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed ont été la thrombopénie, la dyspnée, le sepsis et l'embolie pulmonaire. Les événements indésirables graves survenus chez au moins 2 % recevant seulement la chimiothérapie ont été la neutropénie, la thrombopénie, la neutropénie fébrile et la pneumonie. Des effets indésirables mortels, sans égard à un quelconque lien de causalité avec le traitement, sont survenus chez 3 patients (2,3 %) recevant RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed. Des effets indésirables mortels, sans égard à un quelconque lien de causalité avec le traitement, sont survenus chez 3 patients (1,2 %) recevant seulement la chimiothérapie. Les événements indésirables mortels survenus chez les patients traités par RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed ont été la dyspnée, le sepsis et la fibrillation ventriculaire. Les effets indésirables mortels survenus chez les patients traités par la chimiothérapie seulement ont été la dyspnée, la pneumonie et l'insuffisance respiratoire.

Le [Tableau 12](#) résume les EIST signalés chez au moins 5 % des patients dans le cadre de l'étude MARIPOSA-2.

Tableau 12 : Événements indésirables survenus pendant le traitement (≥ 5 %) chez les patients atteints d'un CPNPC ayant déjà été traité, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR, qui recevaient RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed au cours de l'étude MARIPOSA-2

Classification par système et organe Effet indésirable	RYBREVANT + carboplatine + pemetrexed (n = 130)		Carboplatine + pemetrexed (n = 243)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	57	45	42	21
Thrombopénie	44	15	30	9,1
Anémie	39	12	40	10

Classification par système et organe Effet indésirable	RYBREVANT + carboplatine + pemetrexed (n = 130)		Carboplatine + pemetrexed (n = 243)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Leucopénie	29	20	28	10
Affections oculaires				
Affections oculaires ^a	13	0	5	0
Affections gastro-intestinales				
Nausées	45	0,8	37	0,8
Constipation	39	0,8	30	0
Stomatite ^b	35	2,3	11	0
Vomissements	25	0,8	17	0,4
Diarrhée	14	0,8	6,6	0,4
Douleur abdominale ^c	9,2	0	6,6	0
Hémorroïdes	5,4	0	0,4	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^d	51	3,8	35	3,7
Œdème ^e	36	1,5	11	0,4
Pyrexie	12	0	10	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Réaction liée à la perfusion	59	5,4	0,4	0
Infections et infestations				
Périonyxis	37	2,3	0,4	0
COVID-19	21	1,5	10	0
Conjonctivite	7,7	0	2,1	0
Investigations				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	20	5,4	28	4,1
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	15	0,8	24	0
Perte pondérale	11	0	7,0	0,4
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	6,9	0	5,3	0
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	5,4	2,3	10	0,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	31	0	21	1,2
Hypoalbuminémie	22	2,3	8,6	0,4
Hypokaliémie	19	4,6	6,2	2,5
Hyperglycémie	12	0,8	4,1	0
Hypocalcémie	12	0,8	3,7	0
Hypomagnésémie	10	0,8	3,7	0
Hyponatrémie	10	3,8	6,6	0,8
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur musculosquelettique ^f	22	3,1	14	0,8
Affections du système nerveux				
Étourdissements ^g	9,2	0	6,6	0
Céphalées	8,5	0	12	0,4
Affections psychiatriques				
Insomnie	7,7	0	2,9	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	11	0	12	0,4
Dyspnée	11	1,5	7,4	1,2

Classification par système et organe Effet indésirable	RYBREVANT + carboplatine + pemetrexed (n = 130)		Carboplatine + pemetrexed (n = 243)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Épistaxis	8,5	0	2,9	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^h	72	11	12	0
Toxicité unguéale ⁱ	8,5	0	0	0
Prurit	15	0	7,0	0
Sécheresse cutanée ^j	15	0	2,5	0
Alopécie	6,2	0	3,3	0
Affections vasculaires				
Thromboembolie veineuse ^k	6,9	2,3	3,3	2,5
Les événements indésirables sont codés selon la version 25.0 de MedDRA.				
^a Incluant blépharite, hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire, prurit de l'œil, kératite, conjonctivite non infectieuse, hyperémie oculaire, trichomégalie, uvéite, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, altération visuelle				
^b Incluant chéilite angulaire, ulcère aphteux, chéilite, glossite, ulcération labiale, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, stomatite				
^c Incluant gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute				
^d Incluant asthénie, fatigue, malaise				
^e Incluant œdème de l'œil, œdème palpébral, œdème du visage, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périphérique, gonflement du visage				
^f Incluant arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses				
^g Incluant étourdissements, vertige				
^h Incluant acné, dermatite, dermatite acnéiforme, érythème, folliculite, impétigo, érythrodysesthésie palmoplantaire, dermite péribuccale, pustule, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, exfoliation cutanée, lésion de la peau				
ⁱ Incluant ongle incarné, trouble du lit unguéal, inflammation du lit unguéal, trouble unguéal, dystrophie unguéale, infection unguéale, onychoclasie, onycholyse				
^j Incluant sécheresse cutanée, eczéma, fissures cutanées, xérodermie, xérose				
^k Incluant thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire				

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

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

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

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

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

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

Des réductions de la dose de RYBREVANT en raison d'un événement indésirable ont eu lieu chez 35,8 % des patients. Les événements indésirables nécessitant des réductions de dose chez au moins 5 % des patients comprenaient l'éruption cutanée et le périonyxis.

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

Le [Tableau 13](#) résume les EIST signalés chez au moins 5 % des patients dans le cadre de l'étude PAPILLON.

Tableau 13 : Événements indésirables survenus pendant le traitement (≥ 5 %) chez des patients atteints d'un CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR et traités par RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed dans l'étude PAPILLON

Classification par système et organe Effet indésirable	RYBREVANT + carboplatine + pemetrexed (n = 151)		Carboplatine + pemetrexed (n = 155)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	58,9	33,1	45,2	22,6
Anémie	50,3	10,6	54,8	12,3
Leucopénie	37,7	11,3	32,3	3,2
Thrombopénie	36,4	9,9	29,7	10,3
Affections oculaires				
Affections oculaires ^a	8,6	0	8,4	0
Affections gastro-intestinales				
Stomatite ^b	43,0	4,0	11,0	0
Constipation	39,7	0	30,3	0,6
Nausées	36,4	0,7	41,9	0
Vomissements	21,2	3,3	18,7	0,6
Diarrhée	20,5	3,3	12,9	1,3
Hémorroïdes	11,9	1,3	1,3	0
Douleur abdominale ^c	10,6	0,7	8,4	0
Saignement gingival	5,3	0	1,3	0
Distension abdominale	4,6	0	6,5	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Œdème ^d	40,4	1,3	18,7	0
Fatigue ^e	33,8	6,0	37,4	3,9
Pyrexie	15,9	0	5,8	0
Malaise	10,6	0	7,7	0
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	9,9	0,7	3,9	0
Infections et infestations				
Périonyxis	56,3	6,6	0	0
COVID-19	23,8	1,3	13,5	0,6
Pneumonie	11,3	4,0	6,5	1,9
Conjonctivite	6,0	0	4,5	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Réaction liée à la perfusion	41,7	1,3	1,3	0
Investigations				
Augmentation de l'alanine aminotransférase	33,1	4,0	36,1	1,3
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	31,1	0,7	32,9	0,6
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	13,9	2,6	16,8	3,9
Perte pondérale	13,9	0,7	8,4	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	12,6	0,7	7,7	0
Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase	8,6	0	5,2	0

Classification par système et organe Effet indésirable	RYBREVANT + carboplatine + pemetrexed (n = 151)		Carboplatine + pemetrexed (n = 155)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Augmentation de la créatininémie	7,3	1,3	9,7	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypoalbuminémie	41,1	4,0	9,7	0
Diminution de l'appétit	35,8	2,6	27,7	1,3
Hypokaliémie	21,2	8,6	8,4	1,3
Hypomagnésémie	14,6	2,0	9,7	0,6
Hypocalcémie	12,6	1,3	1,9	0
Hyponatrémie	12,6	2,0	7,7	0,6
Hypophosphatémie	6,6	0	1,3	0
Hypoprotéinémie	6,6	0	1,9	0
Hyperglycémie	5,3	0	7,1	0,6
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	5,3	1,3	3,2	0,6
Affections du système nerveux				
Étourdissements ^f	9,9	0	11,6	0
Dysgueusie	6,0	0	6,5	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	13,9	0	15,5	0
Dyspnée	10,6	1,3	14,8	2,6
Embolie pulmonaire	7,9	3,3	4,5	3,9
Toux productive	6,0	0	1,9	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	10,6	0	12,9	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^g	90,1	19,2	18,7	0
Sécheresse cutanée ^h	16,6	0	5,8	0
Alopécie	8,6	0	5,2	0
Toxicité unguéale ⁱ	7,9	0	3,2	0
Ulcère cutané	6,6	1,3	0,6	0
Prurit	6,6	0	7,7	0
Affections vasculaires				
Thrombose veineuse profonde	6,6	0	1,9	0
Les événements indésirables sont codés selon la version 25.0 de MedDRA.				
^a Incluant blépharite, hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire, prurit de l'œil, kératite, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, altération visuelle				
^b Incluant chéilite angulaire, ulcère aphteux, chéilite, ulcération labiale, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, stomatite				
^c Incluant gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, douleur gastro-intestinale				
^d Incluant œdème de l'œil, œdème palpébral, œdème du visage, œdème généralisé, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périphérique, gonflement du visage				
^e Incluant asthénie, fatigue				
^f Incluant étourdissements, vertige				
^g Incluant acné, dermatite, dermatite acnéiforme, érythème, folliculite, érythrodysesthésie palmoplantaire, pustule, éruption cutanée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, lésion de la peau				
^h Incluant sécheresse cutanée, eczéma, fissures cutanées, xérodermie, xérose				
ⁱ Incluant ongle incarné, inflammation du lit unguéal, trouble unguéal, dystrophie unguéale, infection unguéale, onychoclasie, onycholyse				

RYBREVANT en monothérapie

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

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

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

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

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

Le [Tableau 14](#) présente les effets indésirables signalés chez au moins 5 % des patients traités par RYBREVANT dans le cadre de l'étude CHRYSALIS. Aucun nouveau signe d'alerte quant à l'innocuité n'a été observé au cours du suivi à long terme et avec l'ajout de patients; par conséquent il n'y a pas eu de modifications significatives du profil d'innocuité de RYBREVANT.

Tableau 14 : Effets indésirables au cours de l'étude CHRYSALIS signalés chez au moins 5 % des patients

Classification par système et organe Effet indésirable	RYBREVANT Mutation d'insertion de l'exon 20 avant la chimiothérapie (DRP2) (n = 129)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4* (%)
Affections oculaires		
Affection oculaire ^a	9,3	0
Affections gastro-intestinales		
Stomatite ^b	26,4	0,8
Nausées	24,0	0

Classification par système et organe Effet indésirable	RYBREVANT Mutation d'insertion de l'exon 20 avant la chimiothérapie (DRP2) (n = 129)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4* (%)
Constipation	23,3	0
Diarrhée	14,7	3,1
Vomissements	13,2	0
Douleur abdominale ^c	9,3	0,8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^d	32,6	2,3
Œdème ^e	26,4	0,8
Pyrexie	13,2	0
Infections et infestations		
Périonyxis	49,6	3,1
Pneumonie	7,8	0,8
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Réaction liée à la perfusion	64,3	3,1
Investigations		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	17,1	0,8
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	13,2	0
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	9,3	0,8
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	6,2	0,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoalbuminémie ^f	32,6	3,1
Diminution de l'appétit	14,7	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique ^g	45,0	0
Affections du système nerveux		
Étourdissements ^h	10,1	0,8
Paresthésie	8,5	0
Céphalées	6,2	0,8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	19,4	0,8
Toux	13,2	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ⁱ	82,2	3,9
Prurit	16,3	0
Sécheresse cutanée ^j	15,5	0
Fissures cutanées	8,5	0

* Aucun événement de grade 4 n'a été observé.
DRP2 (dose recommandée pour la phase 2) : 1 050 mg si le poids initial était < 80 kg et 1 400 mg si le poids corporel initial était ≥ 80 kg.
Les codes des événements indésirables ont été déterminés d'après la version 23.0 de MedDRA.
Remarque : Chaque patient a été compté une seule fois pour un événement donné, quel que soit le nombre de fois où il a présenté cet événement.
^a Incluant blépharite, hyperémie conjonctivale, irritation cornéenne, sécheresse oculaire, prurit de l'œil, croissance des cils, kératite, hyperémie oculaire, uvéite, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, altération visuelle
^b Incluant ulcère aphteux, chéilite, glossite, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, stomatite

Classification par système et organe	RYBREVANT	
	Mutation d'insertion de l'exon 20 avant la chimiothérapie (DRP2) (n = 129)	
Effet indésirable	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4* (%)
^c Incluant douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, gêne épigastrique		
^d Incluant asthénie, fatigue		
^e Incluant œdème des paupières, œdème du visage, œdème généralisé, œdème, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement périphérique		
^f Incluant diminution de l'albumine sanguine, hypoalbuminémie		
^g Incluant arthralgie, arthrite, dorsalgie, douleur osseuse, douleur musculosquelettique du thorax, gêne musculosquelettique, douleur musculosquelettique, myalgie, cervicalgie, douleur thoracique non cardiaque, extrémités douloureuses, douleur rachidienne		
^h Incluant étourdissements		
ⁱ Incluant acné, dermatite, dermatite acnéiforme, érythrodysesthésie palmoplantaire, éruption périnéale, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption vésiculaire, exfoliation cutanée		
^j Incluant sécheresse cutanée, eczéma, eczéma craquelé		

Effets indésirables spécifiques

Les données d'innocuité présentées dans cette section (Effets indésirables spécifiques) reflètent le profil d'innocuité observé chez 702 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR, soit 421 patients qui ont reçu RYBREVANT en association avec le lazertinib dans le cadre de l'étude MARIPOSA et 281 patients qui ont reçu RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed dans le cadre des études MARIPOSA-2 et PAPILLON. Les données d'innocuité de la présente section ont également été recueillies auprès de 302 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique qui ont reçu RYBREVANT en monothérapie dans le cadre de l'étude CHRYSALIS. Ces 302 patients comprenaient 129 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, dont la maladie avait progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche et cardiomyopathie

RYBREVANT en association avec le lazertinib

Chez 3,4 % des patients traités par RYBREVANT en association avec le lazertinib et pour lesquels la FEVG initiale avait été évaluée, des cas de réduction de plus de 10 points de pourcentage de la FEVG et de chute de cette valeur en deçà de la limite inférieure de la normale sont survenus. Des manifestations de cardiomyopathie (définie comme une insuffisance cardiaque, une insuffisance cardiaque chronique, une insuffisance cardiaque congestive, un œdème pulmonaire, une diminution de la fraction d'éjection ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche) ont été signalés chez un total de 7,4 % des patients traités par RYBREVANT en association avec le lazertinib.

Thromboembolie veineuse (TEV)

RYBREVANT en association avec le lazertinib

Des événements thromboemboliques veineux se sont produits chez 35,6 % des patients traités par RYBREVANT. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2; des événements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 10,7 % des patients. Des cas d'événements thromboemboliques veineux mortels ont été signalés chez 0,5 % des patients. Le délai médian avant l'apparition d'un événement était de 83,5 jours (intervalle : 6 à 777 jours). L'incidence de réduction de la dose

de RYBREVANT et d'interruption du traitement par RYBREVANT pour cause d'événements thromboemboliques veineux a été respectivement de 1,0 % et 9,0 %, et 12 patients (2,9 %) ont définitivement arrêté leur traitement par RYBREVANT à cause d'un événement thromboembolique veineux.

Réactions liées à la perfusion (RLP)

RYBREVANT en association avec le lazertinib

Des RLP sont survenues chez 62,9 % des patients traités par RYBREVANT. Parmi les patients ayant reçu un traitement le Jour 1 de la Semaine 1, 52,5 % ont présenté une RLP, alors que cette incidence était de 3,2 % lors de la perfusion du Jour 2 et de 1,3 % lors de la perfusion de la Semaine 2; l'incidence cumulative lors des perfusions de la Semaine 3 et de la Semaine 4 était de 1,4 %. La majorité des RLP signalées étaient de grade 1 ou 2 (93,5 %); 5,5 % des patients ont présenté des RLP de grade 3 et 1,0 % des patients, des RLP de grade 4. Le délai médian avant l'apparition d'une RLP a été de 1,0 heure (intervalle : 0 à 52,5 heures) après le début de la perfusion. L'incidence de réduction de la dose de RYBREVANT en raison d'une RLP était de 0,7 %, et 4,5 % des patients ont définitivement arrêté leur traitement par RYBREVANT à cause d'une RLP.

RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Des RLP sont survenues chez 49,5 % des patients traités par RYBREVANT. Parmi les patients ayant reçu un traitement le Jour 1 de la Semaine 1, 45,7 % ont présenté une RLP, alors que cette incidence était de 1,5 % lors de la perfusion du Jour 2 et de 2,1 % lors de la perfusion de la Semaine 2; l'incidence cumulative lors des perfusions subséquentes était de 8,2 %. Parmi les cas ayant rapporté des RLP, 93,5 % étaient de grade 1 ou 2, 6,5 % étaient de grade 3 et 0 %, de grade 4. Le délai médian avant l'apparition d'une RLP a été de 1,0 heure (intervalle : 0,0 à 7 heures) après le début de la perfusion. L'incidence de réduction de la dose en raison d'une RLP était de 0,4 %, et 2,8 % des patients ont définitivement arrêté leur traitement par RYBREVANT à cause d'une RLP.

RYBREVANT en monothérapie

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

Affections oculaires

RYBREVANT en association avec le lazertinib

Des troubles oculaires, y compris des cas de kératite (2,6 %), sont survenus chez 26,4 % des patients traités par RYBREVANT. D'autres effets indésirables ont été signalés, y compris : sécheresse oculaire, vision trouble, prurit de l'œil, altération visuelle, hyperémie oculaire, croissance anormale des cils, hyperémie conjonctivale, blépharite, conjonctivite, épisclérite, baisse de l'acuité visuelle, conjonctivite non infectieuse et trouble oculaire. La majorité des événements étaient de grade 1 ou 2; 1,0 % des patients ont présenté un événement de grade 3 ou 4.

RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Des troubles oculaires, y compris des cas de kératite (0,4 %), sont survenus chez 10,7 % des patients traités par RYBREVANT. D'autres effets indésirables ont été signalés, y compris :

sécheresse oculaire, vision trouble, prurit de l'œil, altération visuelle, hyperémie oculaire, croissance anormale des cils, hyperémie conjonctivale, blépharite et uvéite. Tous les événements étaient de grade 1 ou 2.

RYBREVANT en monothérapie

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

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire

RYBREVANT en association avec le lazertinib

Une PID ou des effets indésirables semblables à ceux d'une PID (p. ex. une pneumopathie inflammatoire) sont survenus chez 3,1 % des patients traités par RYBREVANT, avec une PID de grade 3 ou 4 survenue chez 1,2 % des patients. Douze patients (2,9 %) ont abandonné leur traitement par RYBREVANT à cause d'une PID/pneumopathie inflammatoire.

RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Une PID ou des effets indésirables semblables à ceux d'une PID (p. ex. une pneumopathie inflammatoire) sont survenus chez 2,1 % des patients traités par RYBREVANT, et une PID de grade 3 est survenue chez 1,8 % des patients. Six patients (2,1 %) ont abandonné leur traitement par RYBREVANT à cause d'une PID/pneumopathie inflammatoire.

RYBREVANT en monothérapie

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

Réactions cutanées ou unguéales

RYBREVANT en association avec le lazertinib

Des éruptions cutanées (y compris une dermatite acnéiforme) (88,4 %), un prurit (23,5 %) et une sécheresse cutanée (26,1 %) sont survenus chez des patients traités par RYBREVANT. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2; des événements de grade 3 ou 4 sont survenus chez 26,4 % des patients. Une éruption cutanée ayant entraîné une réduction de la dose a été observée chez 23,5 % des patients, et une éruption cutanée ayant entraîné l'arrêt du traitement par RYBREVANT a été observée chez 5,0 % des patients. Le délai médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 14 jours (intervalle : 1 à 556 jours). Des patients traités par RYBREVANT ont présenté une toxicité unguéale. La plupart de ces événements étaient de grade 1 ou 2; 0,5 % des patients ont présenté une toxicité unguéale de grade 3 ou 4.

RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed

Des éruptions cutanées (y compris une dermatite acnéiforme) (81,9 %), un prurit (10,7 %) et une sécheresse cutanée (15,7 %) sont survenus chez des patients traités par RYBREVANT. La plupart des cas étaient de grade 1 ou 2; des événements de grade 3 sont survenus chez 15,3 % des patients. Une éruption cutanée ayant entraîné une réduction de la dose a été observée chez 13,5 % des patients, et une éruption cutanée ayant entraîné l'arrêt du traitement par RYBREVANT a été observée chez 2,5 % des patients. Les éruptions cutanées sont généralement apparues au cours des 4 premières semaines de traitement; le délai médian avant l'apparition de cet effet était de 14 jours (intervalle : 1 à 311 jours). Des patients traités par RYBREVANT ont présenté une toxicité unguéale. Tous ces événements étaient de grade 1 ou 2; aucun patient n'a présenté de toxicité unguéale de grade 3 ou 4.

RYBREVANT en monothérapie

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

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

RYBREVANT SC (préparation sous-cutanée)

RYBREVANT SC en association avec le lazertinib

CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR ayant déjà été traité

Les effets indésirables d'importance clinique survenus chez moins de 10 % des patients recevant RYBREVANT SC en association avec le lazertinib dans l'étude PALOMA-3 ont été les suivants :

Affections oculaires : altération visuelle (2,4 %), croissance des cils (1,5 %), kératite (0,5 %) (voir [7 Mises en garde et précautions, Fonction visuelle](#))

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale (8 %), hémorroïdes (6 %)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : PID (6 %) (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire](#))

RYBREVANT (préparation intraveineuse)

RYBREVANT en association avec le lazertinib

Traitement de première intention du CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR

Les effets indésirables d'importance clinique survenus chez moins de 10 % des patients recevant RYBREVANT en association avec le lazertinib ont été les suivants :

Affections oculaires : sécheresse oculaire (9 %), vision trouble (3 %), kératite (3 %), trichomégalie (1 %), baisse de l'acuité visuelle (1 %), altération visuelle (1 %), affections oculaires (1 %) et croissance des cils (1 %) (voir [7 Mises en garde et précautions, Fonction visuelle](#))

Affections hépatobiliaires : hyperbilirubinémie (7 %)

Affections gastro-intestinales : saignement gingival (5 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypomagnésémie (5 %)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : toxicité unguéale (8 %, incluant ongle incarné, trouble unguéal, infection unguéale, toxicité unguéale, onychoclasie, onycholyse,

onychomadèse), érythrodysesthésie palmoplantaire (6 %), ulcère cutané (5 %), alopecie (4 %) et urticaire (1 %) (voir 7 [Mises en garde et précautions, Appareil cutané](#))

Affections du rein et des voies urinaires : hématurie (5 %)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épistaxis (8 %), PID/pneumopathie inflammatoire (3 %) (voir 7 [Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire](#))

RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed

CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR ayant déjà été traité

Voici les EIST cliniquement significatifs signalés chez moins de 5 % des patients atteints d'un CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR qui recevaient RYBREVANT au cours de l'étude MARIPOSA-2 :

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : PID/pneumopathie inflammatoire (voir 7 [Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire](#))

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

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

Infections et infestations : infection cutanée

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : PID/pneumopathie inflammatoire (voir 7 [Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire](#)); épistaxis

RYBREVANT en monothérapie

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

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : PID (voir 7 [Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire](#))

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : nécrolyse épidermique toxique (voir 7 [Mises en garde et précautions, Appareil cutané](#))

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

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

RYBREVANT SC (préparation sous-cutanée)

RYBREVANT SC en association avec le lazertinib

CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR ayant déjà été traité

Le [Tableau 15](#) résume les résultats anormaux aux examens de laboratoire ($\geq 20\%$) qui se sont aggravés par rapport aux valeurs initiales chez les patients porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR qui recevaient RYBREVANT SC en association avec le lazertinib dans l'étude PALOMA-3.

Tableau 15 : Résultats anormaux aux examens de laboratoire sélectionnés ($\geq 20\%$) qui se sont aggravés par rapport aux valeurs initiales chez des patients atteints d'un CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR dans l'étude NSC3004 (PALOMA-3)[†]

Résultats anormaux aux examens de laboratoire	RYBREVANT SC + lazertinib (n = 206)		RYBREVANT + lazertinib (n = 210)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Chimie				
Diminution de l'albumine	92	4,9	91	5
Augmentation de la phosphatase alcaline	47	1,5	37	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	45	3,4	51	5
Diminution du sodium	36	5	43	8
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	36	2,0	40	2,4
Diminution du calcium (corrige)	33	0	36	0
Diminution du magnésium	27	0	30	1,4
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	26	2,0	27	1,9
Diminution du potassium	22	5	25	4,3
Hématologie				
Diminution des lymphocytes	57	6	60	29
Diminution des plaquettes	37	2,4	42	1,9
Diminution des globules blancs	36	0,5	31	0,5
Diminution de l'hémoglobine	34	2,0	36	2,4
[†] Le dénominateur utilisé pour calculer le taux est basé sur le nombre de patients pour lesquels on avait une valeur initiale et au moins une valeur obtenue après le traitement pour le test en question.				

RYBREVANT (préparation intraveineuse)

RYBREVANT en association avec le lazertinib

Traitement de première intention du CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR

Le [Tableau 16](#) résume les résultats anormaux aux examens de laboratoire observés au cours de l'étude MARIPOSA.

Tableau 16 : Résultats anormaux aux examens de laboratoire sélectionnés (≥ 20 %) qui se sont aggravés par rapport aux valeurs initiales lors du traitement de première intention de patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR dans l'étude MARIPOSA⁺

Résultats anormaux aux examens de laboratoire	RYBREVANT + lazertinib (n = 421)		Osimertinib (n = 428)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Chimie				
Diminution de l'albumine	89	8	22	< 1
Augmentation de l'alanine aminotransférase	65	7	29	3
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	52	4	36	2
Augmentation de la phosphatase alcaline	45	0,5	15	0,5
Diminution du calcium (corrige)	41	1	27	1
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	39	3	24	2
Diminution du sodium	38	7	35	5
Diminution du potassium	30	5	16	1,2
Augmentation de la créatinine	26	1	35	1
Diminution du magnésium	25	0,7	10	0,2
Augmentation du magnésium	12	3	20	5
Hématologie				
Diminution des plaquettes	52	1	57	1
Diminution de l'hémoglobine	47	4	56	2
Diminution des globules blancs	38	1	66	1
Diminution des neutrophiles	15	1	33	1
* Le dénominateur utilisé pour calculer le taux est basé sur le nombre de patients pour lesquels on avait une valeur initiale et au moins une valeur obtenue après le traitement pour le test en question.				

RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed

CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR ayant déjà été traité

Le [Tableau 17](#) résume les résultats anormaux aux examens de laboratoire observés au cours de l'étude MARIPOSA-2.

Tableau 17 : Résultats anormaux aux examens de laboratoire ($\geq 20\%$) qui se sont aggravés par rapport aux valeurs initiales chez des patients atteints d'un CPNPC avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR et traités par RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed dans l'étude MARIPOSA-2

Résultats anormaux aux examens de laboratoire	RYBREVANT + carboplatine + pemetrexed (n = 130)		Carboplatine + pemetrexed (n = 243)	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Chimie				
Diminution de l'albumine	73	4	26	< 1
Diminution du sodium	48	11	30	6
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	47	1	52	1
Augmentation de la phosphatase alcaline	42	0	29	<1
Augmentation de l'alanine aminotransférase	39	4	56	6
Diminution du magnésium	38	1	17	<1
Diminution du potassium	37	11	12	3
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	30	3	41	1
Diminution du calcium (corrige)	25	0	11	1
Hématologie				
Diminution des globules blancs	90	42	85	19
Diminution des neutrophiles	74	49	64	25
Diminution des plaquettes	74	17	58	9
Diminution de l'hémoglobine	71	12	77	9
Diminution des lymphocytes	69	28	58	18

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

Le [Tableau 18](#) résume les résultats anormaux aux examens de laboratoire observés au cours de l'étude PAPILLON.

Tableau 18 : Résultats anormaux aux examens de laboratoire ($\geq 20\%$) qui se sont aggravés par rapport aux valeurs initiales chez des patients atteints d'un CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR et traités par RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed dans l'étude PAPILLON

Résultats anormaux aux examens de laboratoire	RYBREVANT + carboplatine + pemetrexed*		Carboplatine + pemetrexed	
	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)	Tous grades (%)	Grades 3 ou 4 (%)
Chimie				
Diminution de l'albumine	87	7	34	1
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	60	1	61	1

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

RYBREVANT en monothérapie

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

Le [Tableau 19](#) résume les résultats anormaux aux examens de laboratoire au cours de l'étude CHRYSALIS.

Tableau 19 : Résultats anormaux aux examens de laboratoire (≥ 10 %) qui se sont aggravés par rapport aux valeurs initiales chez des patients qui recevaient RYBREVANT dans l'étude CHRYSALIS

Résultats anormaux aux examens de laboratoire	RYBREVANT (n = 129)	
	Variation par rapport aux valeurs initiales Tous grades (%)	Variation par rapport aux valeurs initiales Grades 3 ou 4 (%)
Chimie		
Diminution de l'albumine	79	8
Augmentation du glucose	56	4
Augmentation de la phosphatase alcaline	53	5
Augmentation de la créatinine	46	0
Augmentation de l'alanine aminotransférase	38	2
Diminution des phosphates	33	8
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	33	0
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	27	4
Diminution du magnésium	27	0

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de l'amivantamab. Comme certains de ces effets ont été déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : ulcère cutané

9 Interactions médicamenteuses

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

Après l'administration de la première dose complète de RYBREVANT SC, les concentrations sériques moyennes d'EGFR et de MET ont baissé de manière substantielle, et sont restées abaissées pendant toute la durée du traitement à toutes les doses étudiées.

Albumine

L'amivantamab a réduit la concentration sérique d'albumine, un effet pharmacodynamique de l'inhibition du MET, généralement au cours des 8 premières semaines du traitement. La concentration d'albumine s'est ensuite stabilisée pour le reste de la période de traitement par l'amivantamab. Il est probable que l'administration par voie sous-cutanée augmente légèrement l'incidence de l'hypoalbuminémie due à une exposition à l'amivantamab plus élevée lorsque le médicament est administré par voie sous-cutanée par comparaison à une administration intraveineuse.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition à RYBREVANT SC augmente de manière proportionnelle à la dose avec le schéma posologique recommandé. La concentration minimale maximale de l'amivantamab s'observe généralement à la fin de l'administration de la dose hebdomadaire (Cycle 2, Jour 1). La concentration d'amivantamab atteint l'état d'équilibre autour de la Semaine 13.

L'exposition à l'amivantamab et son accumulation après l'administration des posologies recommandées approuvées sont présentées au [Tableau 20](#).

Tableau 20 : Exposition à l'amivantamab et son accumulation

Dose d'amivantamab	Fréquence	Moyenne géométrique de la C _{min} maximale [‡] (CV en %)	Moyenne géométrique de la C _{min,ée} [†] (CV en %)	Rapport d'accumulation selon l'ASC _{1semaine} [*]
1 600 mg ou 2 240 mg	Toutes les 2 semaines	335 µg/mL (32,7 %)	206 µg/mL (39,1 %)	Multiplié par un facteur de 3,5
2 400 mg ou 3 360 mg	Toutes les 3 semaines	464 µg/mL (23,5 %)	218 µg/mL (41,9 %)	Multiplié par un facteur de 4,5
3 520 mg ou 4 640 mg	Toutes les 4 semaines	350 µg/mL (30,5 %)	129 µg/mL (52,2 %)	Multiplié par un facteur de 4,8

[‡] C_{min,maximale} = concentration minimale maximale observée (Cycle 2, Jour 1 avant la dose)

[†] C_{min,ée} = concentration minimale à l'état d'équilibre observée (Cycle 4, jour 1 avant la dose)

^{*} ASC_{1semaine} = ASC 1 semaine après la dose du Jour 1 du Cycle 2, après le schéma posologique hebdomadaire, comparativement à la première dose

Les patients adultes atteints d'un CPNPC ont été répartis de façon aléatoire (1:1) pour recevoir RYBREVANT SC ou l'amivantamab administré par voie i.v. en association avec le lazertinib dans le cadre de l'étude PALOMA-3, une étude ouverte et à répartition aléatoire. Le paramètre d'évaluation principal était la C_{min} de l'amivantamab à l'état d'équilibre (Jour 1 du Cycle 4) et l'ASC_{J1-15} au Cycle 2 de RYBREVANT SC comparativement à l'amivantamab administré par voie i.v. (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)).

L'étude PALOMA-3 a montré que l'exposition à RYBREVANT SC à 1 600 mg (2 240 mg chez les patients pesant ≥ 80 kg) était non inférieure à celle observée avec RYBREVANT à 1 050 mg (1 400 mg chez les patients pesant ≥ 80 kg) comme l'indique le [Tableau 21](#).

Tableau 21 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'amivantamab administré par voie sous-cutanée chez des patients atteints d'un CPNPC (étude PALOMA-3); moyenne géométrique (CV en %) et rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)

Paramètre	RYBREVANT SC à 1 600 mg (2 240 mg chez les patients pesant \geq 80 kg)	RYBREVANT à 1 050 mg (1 400 mg chez les patients pesant \geq 80 kg)	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %)
	Moyenne géométrique (CV en %)		
ASC _{Jours1-15 au Cycle 2} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	135,861 (30,7 %)	131,704 (24,0 %)	1,03 (0,98 à 1,09)
C _{min} au Jour 1 du Cycle 4 ($\mu\text{g/mL}$)	206 (39,1 %)	144 (41,5 %)	1,43 (1,27 à 1,61)

Absorption

Par suite de l'administration sous-cutanée, la moyenne géométrique (CV en %) de la biodisponibilité de l'amivantamab est de 66,6 % (14,9 %). Le délai médian d'atteinte de la concentration maximale est de 3 jours.

Distribution

Par suite de l'administration sous-cutanée, la moyenne géométrique (CV en %) du volume de distribution total de l'amivantamab est de 5,69 L (23,8 %).

Élimination

Après l'administration sous-cutanée, l'amivantamab est éliminé par des voies parallèles linéaires et non linéaires saturables médiée par la cible. Les moyennes géométriques estimées (CV en %) de la clairance linéaire et de la demi-vie terminale correspondante sont de 0,224 L/jour (26,0 %) et de 18,8 jours (34,3 %), respectivement.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents (< 18 ans)** : La pharmacocinétique de RYBREVANT SC chez les patients pédiatriques n'a pas été étudiée.
- **Personnes âgées (\geq 65 ans)** : Aucune différence cliniquement significative sur le plan de la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée en fonction de l'âge (de 28 à 85 ans).
- **Sexe** : La clairance de l'amivantamab a été 21 % plus élevée chez les hommes que chez les femmes; toutefois, aucune différence cliniquement significative sur le plan de la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée en fonction du sexe après l'établissement de la dose selon le poids.
- **Grossesse ou allaitement** : Aucune étude n'a été menée afin de déterminer si RYBREVANT SC est excrété dans le lait maternel humain ou animal ou s'il influe sur la production de lait.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune différence cliniquement significative sur le plan de la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée chez les patients atteints

d'insuffisance hépatique légère ([bilirubine totale \leq LSN et ASAT $>$ LSN] ou [bilirubine totale $>$ LSN et \leq 1,5 x LSN et tout taux d'ASAT]) ou modérée (bilirubine totale $>$ 1,5 x LSN et \leq 3 x LSN et tout taux d'ASAT). Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée sont limitées (n = 1). La pharmacocinétique de l'amivantamab n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $>$ 3 x LSN et tout taux d'ASAT).

- **Insuffisance rénale** : Aucune différence cliniquement significative sur le plan de la pharmacocinétique de l'amivantamab n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CICr \geq 60 et $<$ 90 mL/min) ou modérée (CICr \geq 29 et $<$ 60 mL/min) ou sévère (CICr \geq 15 et $<$ 29 mL/min). Les données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées (n = 1). La pharmacocinétique de l'amivantamab n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (CICr $<$ 15 mL/min).
- **Poids corporel** : Le volume de distribution et la clairance de RYBREVANT SC ont augmenté avec l'augmentation du poids corporel. Aux doses recommandées en fonction du poids, l'exposition à RYBREVANT SC était comparable chez les patients pesant moins de 80 kg (1 600 mg/2 semaines, 2 400 mg/3 semaines et 3 520 mg/4 semaines) et ceux pesant au moins 80 kg (2 240 mg/2 semaines, 3 360 mg/3 semaines et 4 640 mg/4 semaines).

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec les incidences des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

Parmi les 729 participants qui ont reçu RYBREVANT SC en monothérapie ou dans le cadre d'un traitement d'association, 3 (0,4 %) ont présenté des anticorps anti-amivantamab pendant le traitement. Comme le taux d'immunogénicité observé avec RYBREVANT SC est faible, l'effet de l'immunogénicité demeure inconnu.

Parmi les 741 participants qui ont reçu RYBREVANT SC en monothérapie ou dans le cadre d'un traitement d'association, 66 (9 %) ont présenté des anticorps anti-rHuPH20 pendant le traitement. L'immunogénicité de la rHuPH20 observée chez ces participants n'a pas influé sur la pharmacocinétique de l'amivantamab.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Fioles non ouvertes :

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

Durée de conservation de la seringue préparée :

Le contenu des seringues préparées de RYBREVANT SC doit être administré immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver les seringues préparées de RYBREVANT SC au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant un maximum de 24 heures, puis à

la température ambiante (entre 15 et 30 °C) pendant un maximum de 24 heures. Jeter la seringue préparée après plus de 24 heures au réfrigérateur ou plus de 24 heures à la température ambiante. En cas de conservation au réfrigérateur, laisser la seringue atteindre la température ambiante avant l'administration.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : amivantamab

Formule moléculaire et masse moléculaire : 148 kDa

Structure : L'amivantamab est un anticorps bispécifique EGFR-MET, entièrement humain à base d'immunoglobulines G1 et à faible teneur en fucose, qui amène les cellules immunitaires à cibler les tumeurs présentant des mutations d'activation et de résistance de l'EGFR ainsi que des mutations et des amplifications du MET. L'amivantamab se lie aux domaines extracellulaires de l'EGFR et du MET.

Propriétés physicochimiques : RYBREVANT SC (injection d'amivantamab) est offert sous forme de solution incolore à jaune pâle, sans agent de conservation, pour administration sous-cutanée.

Caractéristiques du produit :

L'amivantamab est produit à partir d'une lignée cellulaire provenant de mammifères (cellules ovariennes de hamsters chinois [CHO, pour *Chinese Hamster Ovary*]) au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.

L'hyaluronidase humaine recombinante est une endoglycosidase utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des médicaments administrés en concomitance par voie sous-cutanée. Elle est produite à partir d'une lignée cellulaire provenant de mammifères (CHO) contenant un plasmide d'ADN codant pour un fragment soluble d'hyaluronidase humaine (PH20). Il s'agit d'une protéine glycosylée à chaîne unique dont le poids moléculaire est d'environ 61 kDa.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

RYBREVANT SC (préparation sous-cutanée)

Patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà été traité, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR.

Étude NSC3004 (PALOMA-3; administration toutes les 2 semaines)

Tableau 22 : Résumé des données démographiques des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR ayant déjà été traité dans l'étude PALOMA-3 (NSC3004)

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
NSC3004 (PALOMA-3)	Étude de non-infériorité de phase III ouverte à	RYBREVANT SC : 1 600 mg (pour les patients dont le poids	N = 418	61 ans (29 à 82 ans)	Femmes : 67 % Hommes :

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
	répartition aléatoire ayant comparé RYBREVANT SC et RYBREVANT	corporel < 80 kg) ou de 2 240 mg (pour les patients dont le poids corporel ≥ 80 kg), administrés par voie sous-cutanée 1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable RYBREVANT : 1 050 mg (pour les patients dont le poids corporel < 80 kg) ou 1 400 mg (pour les patients dont le poids corporel ≥ 80 kg), administrés par perfusion intraveineuse, 1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable Lazertinib : 240 mg administrés par voie orale, 1 fois par jour	RYBREVANT SC : n = 206 RYBREVANT : n = 212		33 %

L'étude PALOMA-3 était une étude de phase III ouverte et à répartition aléatoire visant à comparer RYBREVANT SC en association avec le lazertinib à RYBREVANT + lazertinib chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par l'osimertinib (ou un autre ITK de l'EGFR de 3^e génération) et une chimiothérapie à base de platine. Un total de 418 patients ont été répartis

aléatoirement (1:1) pour recevoir RYBREVANT SC par injection sous-cutanée en association avec le lazertinib (n = 206) ou l'amivantamab par voie intraveineuse (RYBREVANT) en association avec le lazertinib (n = 212) jusqu'à la progression documentée de la maladie sur le plan clinique ou radiographique (voir [Tableau 22](#) pour obtenir des renseignements sur la posologie).

L'étude visait à montrer la non-infériorité de RYBREVANT SC par rapport à l'amivantamab administré par voie i.v. sur le plan pharmacocinétique, d'après la C_{min} de l'amivantamab à l'état d'équilibre et l'ASC_{J1-15} au Cycle 2 (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). L'efficacité de RYBREVANT SC était un paramètre d'évaluation secondaire.

Chez les 418 patients répartis de façon aléatoire (1:1) pour recevoir RYBREVANT SC en association avec le lazertinib ou RYBREVANT en association avec le lazertinib, l'âge médian des patients était de 61 ans avec 40 % d'entre eux qui avaient 65 ans ou plus, 67 % étaient des femmes, 61 % étaient asiatiques, 37 % étaient blancs et 1 % étaient noirs. L'indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) initial était de 0 (29 %) ou de 1 (72 %); 68 % des patients n'avaient jamais fumé, 34 % avaient des antécédents de métastases cérébrales et 82 % avaient un cancer de stade IV au moment du diagnostic initial. Quant au statut mutationnel de l'EGFR, 65 % des patients présentaient des délétions de l'exon 19 et 35 %, des mutations de substitution L858R de l'exon 21. Les résultats de l'étude montrent que la pharmacocinétique de RYBREVANT SC n'est pas inférieure à celle observée avec l'amivantamab administré par voie i.v (RYBREVANT) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Les résultats d'efficacité de l'étude PALOMA-3 concernant le TRO sont présentés au [Tableau 23](#).

Tableau 23 : Résumé des résultats relatifs à l'efficacité de l'étude NSC3004 (PALOMA-3)

	RYBREVANT SC + lazertinib (n = 206)	RYBREVANT + lazertinib (n = 212)
Taux de réponse objective^{a,b} (TRO; IC à 95 %)	26,7 % (20,8 % à 33,3 %)	26,9 % (21,0 % à 33,4 %)
Réponse complète (RC)	0,5 %	0,5 %
Réponse partielle (RP)	26,2 %	26,4 %
^a D'après l'évaluation de l'investigateur		
^b Réponses confirmées		

RYBREVANT (préparation intraveineuse)

Expérience clinique avec la préparation intraveineuse de l'amivantamab

Les sections suivantes présentent des renseignements sur les essais cliniques relatifs aux études sur la présentation intraveineuse tirés de la monographie distincte de RYBREVANT :

- en association avec le lazertinib comme traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de délétions de l'exon 19 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21
- en association avec le carboplatine et le pemetrexed comme traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR, et dont la maladie a progressé pendant ou

après un traitement par l'osimertinib.

- en association avec le carboplatine et le pemetrexed pour le traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR.
- comme monothérapie chez les patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, qui sont porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR, et dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par l'osimertinib

Traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec délétions de l'exon 19 ou mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR

Étude NSC3003 (MARIPOSA)

Tableau 24 : Description de l'étude MARIPOSA, menée chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique jamais traité auparavant, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR, qui recevaient l'amivantamab par voie i.v. en association avec le lazertinib

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
MARIPOSA : NSC3003	Étude de phase III multicentrique à répartition aléatoire comparant l'efficacité et l'innocuité de l'association de RYBREVANT et du lazertinib (groupe A) à celles de l'osimertinib en monothérapie (groupe B) et du lazertinib en monothérapie (groupe C) comme traitement de première intention du CPNPC avec	<p>RYBREVANT + lazertinib :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RYBREVANT par perfusion intraveineuse (1 050 mg pour un poids corporel < 80 kg et 1 400 mg pour un poids corporel ≥ 80 kg), administrés 1 fois par semaine les 4 premières semaines (dose fractionnée en deux perfusions les Jours 1 et 2 du Cycle 1), puis toutes les 2 semaines <p>Osimertinib :</p> <ul style="list-style-type: none"> • osimertinib (80 mg par voie orale, 1 fois par jour) 	<p>RYBREVANT + lazertinib : n = 429</p> <p>Osimertinib : n = 429</p> <p>Lazertinib : n = 216</p>	63 ans (25 à 88 ans)	<p>Femmes : 61,9 %</p> <p>Hommes : 38,4 %</p>

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
	mutations de l'EGFR.	Lazertinib : <ul style="list-style-type: none"> lazertinib (240 mg par voie orale, 1 fois par jour) 			

L'étude MARIPOSA est une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par traitement actif, évaluant l'efficacité et l'innocuité de RYBREVANT en association avec le lazertinib, comparativement à l'osimertinib en monothérapie, en traitement de première intention chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'EGFR ne se prêtant pas à un traitement curatif. Les échantillons des patients devaient présenter l'une des deux mutations fréquentes de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de substitution L858R de l'exon 21), identifiées par des tests locaux.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité de l'étude MARIPOSA était la survie sans progression (SSP), soit le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la date de progression de la maladie (suivant des critères objectifs) ou le décès, selon la première éventualité, d'après une revue centralisée indépendante en insu (RCII) utilisant la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Les paramètres d'évaluation secondaires clés étaient la survie globale (SG), le taux de réponse global (TRG) et la durée de la réponse (DR).

En tout, 1 074 patients ont été répartis de façon aléatoire (2:2:1) pour recevoir un traitement sans insu par RYBREVANT en association avec le lazertinib, un traitement à double insu par l'osimertinib en monothérapie ou un traitement par le lazertinib en monothérapie (schéma non approuvé pour le CPNPC) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du type de mutation de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de substitution L858R de l'exon 21), de l'origine ethnique (asiatique ou non) et des antécédents de métastases cérébrales (oui ou non). L'évaluation de l'efficacité reposait sur la comparaison entre le groupe RYBREVANT + lazertinib et le groupe osimertinib.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques de départ étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 64 ans (tranche : 25 à 88 ans) dans le groupe RYBREVANT + lazertinib et de 63 ans (tranche : 28 à 88 ans) dans le groupe osimertinib. Dans le groupe RYBREVANT + lazertinib, 45 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus; 64 % étaient des femmes, 58 % étaient asiatiques et 38 % étaient blancs. Dans le groupe osimertinib, 45 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus; 59 % étaient des femmes, 59 % étaient asiatiques et 38 % étaient blancs. Dans le groupe RYBREVANT + lazertinib, l'indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) au début de l'étude était de 0 (33 %) ou de 1 (67 %); 70 % des patients n'avaient jamais fumé; 41 % avaient déjà présenté des métastases cérébrales et 97 % présentaient un cancer de stade IV au moment de la sélection. Dans le groupe osimertinib, l'indice fonctionnel ECOG au début de l'étude était de 0 (35 %) ou de 1 (65 %), 69 % des patients n'avaient jamais fumé, 40 % avaient déjà présenté des métastases cérébrales et 97 % présentaient un cancer de stade IV au moment de la sélection. En ce qui concerne le statut mutationnel de l'EGFR, dans 60 % des cas, il s'agissait de délétions de l'exon 19 et dans 40 % des cas, de mutations de substitution L858R de l'exon 21, et ce, dans les deux groupes de traitement.

Les principaux résultats relatifs à l'efficacité de RYBREVANT en association avec le lazertinib sont résumés au [Tableau 25](#), à la [Figure 1](#) et à la [Figure 2](#).

Tableau 25 : Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude MARIPOSA d'après la RCII

	RYBREVANT + lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)
Survie sans progression (SSP)^a		
Nombre d'événements	192	252
Médiane, mois (IC à 95 %)	23,7 (19,12 à 27,66)	16,6 (14,78 à 18,46)
HR (IC à 95 %); valeur de <i>p</i>	0,70 (0,58 à 0,85); <i>p</i> = 0,0002	
Survie globale (SG)^b		
Nombre d'événements (%)	173	217
Médiane, mois (IC à 95 %)	NE (42,9 à NE)	36,7 (33,4 à 41,0)
HR (IC à 95 %); valeur de <i>p</i>	0,75 (0,61 à 0,92); <i>p</i> = 0,0048	
Taux de réponse global (TRG)^{a,c}		
TRG, % (IC à 95 %)	78 % (71,4 % à 82,1 %)	73 % (69,0 % à 77,5 %)
Réponse complète	5,4 %	3,5 %
Réponse partielle	73,0 %	69,9 %
Durée de la réponse (DR)^{a,d}		
Médiane (IC à 95 %), mois	25,8 (20,14 à NE)	16,7 (14,75 à 18,53)

RCII : revue centralisée indépendante en insu; IC : intervalle de confiance; NE : non estimable.

^a RCII d'après la version 1.1 des critères RECIST.

^b D'après les résultats de l'analyse finale de la SG, avec un suivi médian de 37,8 mois.

^c Réponses confirmées dans la population en ITT.

^d Chez les patients affichant une réponse confirmée.

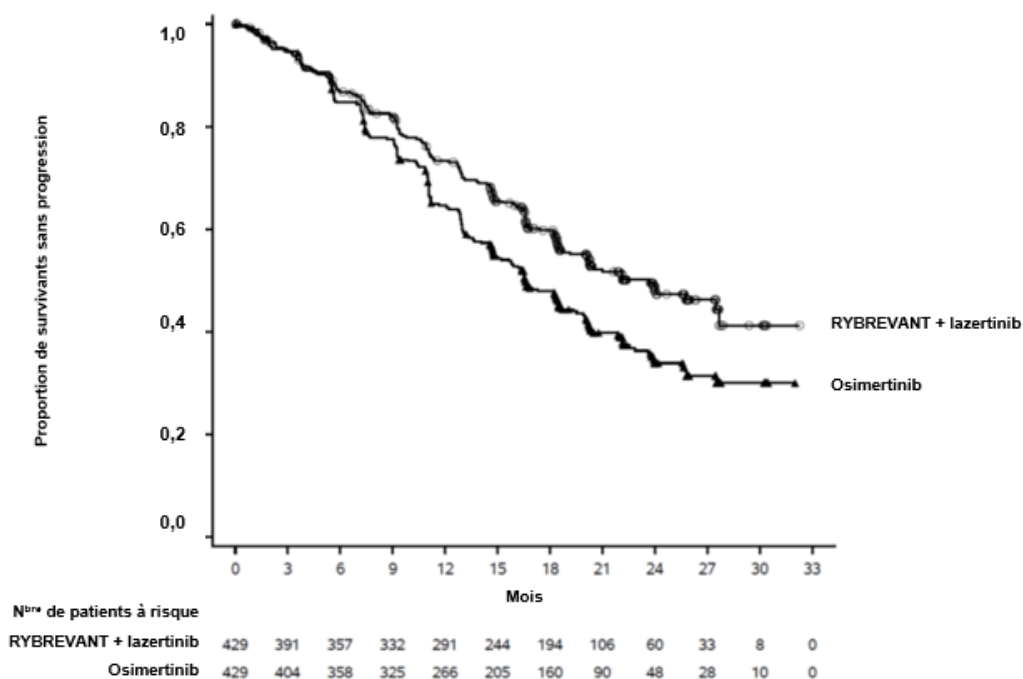


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patients atteints d'un CPNPC jamais traité auparavant, d'après la RCII

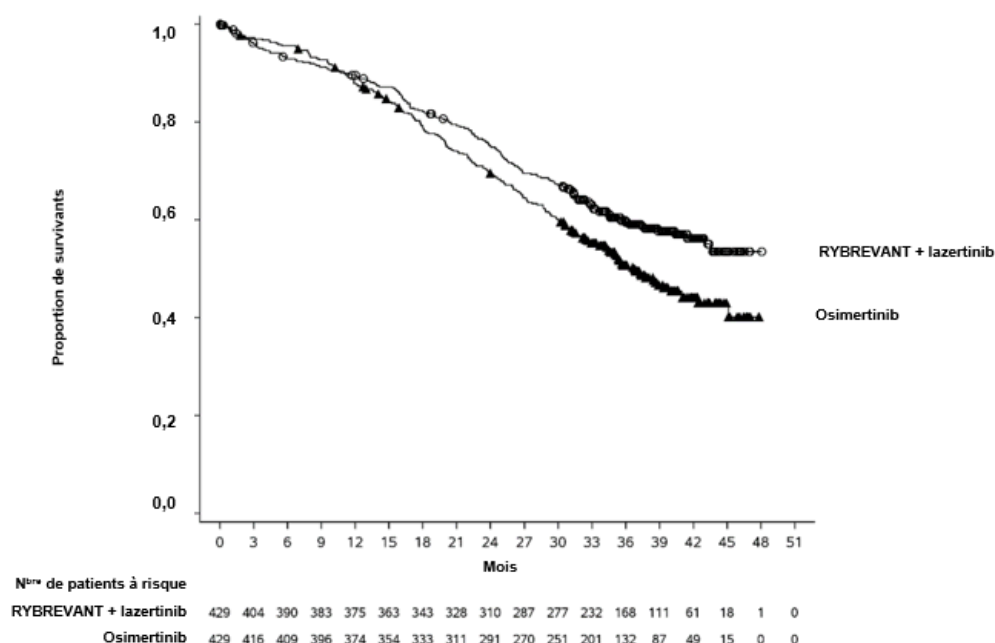


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG chez les patients jamais traités auparavant

Les résultats d'analyses exploratoires prédéterminées du TRG relatifs au système nerveux central (SNC) effectuées par RCII dans le sous-groupe de patients présentant des lésions intracrâniennes mesurables au départ ont démontrés que les TGR intracrâniennes étaient similaires dans le groupe recevant l'association de RYBREVANT et de lazertinib et le groupe témoin. Conformément au protocole, tous les patients de l'étude MARIPOSA ont eu des examens d'IRM cérébrale en série visant à évaluer la réponse intracrânienne et la durée de celle-ci. Les résultats sont résumés au [Tableau 26](#).

Tableau 26 : TRG intracrânienne d'après la RCII chez les sujets présentant des lésions intracrâniennes mesurables au départ

	RYBREVANT + lazertinib (n = 180)	Osimertinib (n = 187)
Évaluation de la réponse tumorale intracrânienne		
Nombre de patients affichant une réponse confirmée	122	129
TRG intracrânienne (RC + RP), % (IC à 95 %)	67,8 (60,4 à 74,5)	69,0 (61,8 à 75,5)
Réponse complète (%)	55,0	52,4

Analyses de sous-groupes

Les résultats des analyses de la SSP et de la SG étaient généralement constants dans tous les sous-groupes prédéterminés, mais des différences ont été relevées dans les sous-groupes de patients âgés. Aucune évaluation statistique formelle n'a été prévue dans le cadre des

analyses de sous-groupes, et l'interprétation clinique des résultats des analyses de sous-groupes est limitée (voir [Tableau 27](#) et [Tableau 28](#)).

Tableau 27 : Survie sans progression dans les sous-groupes prédéfinis en fonction de l'âge d'après la RCII – étude MARIPOSA

Sous-groupes	HR (IC à 95 %)	Événements / n RYBREVANT + lazertinib	Événements / n Osimertinib
Âge			
< 65 ans	0,50 (0,39 à 0,65)	94/235	153/237
≥ 65 ans	1,06 (0,80 à 1,41)	98/194	99/192
< 75 ans	0,70 (0,57 à 0,85)	165/378	220/376
≥ 75 ans	0,77 (0,46 à 1,30)	27/51	32/53

Tableau 28 : Survie globale dans les sous-groupes prédéfinis en fonction de l'âge dans l'étude MARIPOSA

Sous-groupes	HR (IC à 95 %)	Événements / n RYBREVANT + lazertinib	Événements / n Osimertinib
Âge			
< 65 ans	0,53 (0,40 à 0,70)	76/235	123/237
≥ 65 ans	1,11 (0,84 à 1,48)	97/194	94/192
< 75 ans	0,75 (0,60 à 0,93)	147/378	185/376
≥ 75 ans	0,79 (0,47 à 1,33)	26/51	32/53

D'après les résultats de l'analyse finale de la SG, avec un suivi médian de 37,8 mois.

Patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà été traité, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR

Étude NSC3002 (MARIPOSA-2)

Tableau 29 : Résumé des données démographiques des patients atteints d'un CPNPC ayant déjà été traité, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR, dans l'étude clinique MARIPOSA-2 (NSC3002)

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
NSC3002 (MARIPOSA-2)	Étude de phase III, ouverte multicentrique et à répartition aléatoire	RYBREVANT : 1 400 mg, poids corporel < 80 kg, ou 1 750 mg, poids corporel ≥ 80 kg i.v., une fois par	N = 394 RYBREVANT + carboplatine + pemetrexed : n = 131 Carboplatine +	62 ans (31 à 85 ans)	Femmes : 60,4 % Hommes : 39,6 %

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
		semaine pendant 4 semaines. <u>À partir de la Semaine 7</u> 1 750 mg, poids corporel < 80 kg, ou 2 100 mg, poids corporel ≥ 80 kg i.v., une fois toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable Carboplatine : ASC de 5*, i.v., une fois toutes les 3 semaines pendant un maximum de 12 semaines Pemetrexed : 500 mg/m ² , i.v., une fois toutes les 3 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable	pemetrexed : n = 263		

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

L'efficacité de RYBREVANT a été évaluée chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, porteurs de délétions de l'exon 19 ou de mutations de substitution L858R de l'exon 21 de l'EGFR (caractérisées par un test validé au moment du diagnostic de maladie localement avancée ou métastatique ou ultérieurement, effectué au niveau local ou par un test centralisé), qui avaient auparavant reçu l'osimertinib en traitement de première ou de deuxième intention dans le cadre de MARIPOSA-2, une étude clinique multicentrique ouverte de phase III. Dans l'étude MARIPOSA-2, les patients étaient affectés de façon aléatoire (2:2:1) à un traitement par le carboplatine et le pemetrexed (CP, n = 263), à un traitement par RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed (RYBREVANT-CP, n = 131) ou à un traitement par RYBREVANT en association avec le

lazertinib, le carboplatine et le pemetrexed (n = 263) dans un groupe distinct de l'étude (schéma non approuvé pour le CPNPC à EGFR muté).

Les patients ont été stratifiés selon le traitement par l'osimertinib (première ou deuxième intention), les antécédents de métastases cérébrales (oui ou non) et l'origine ethnique asiatique (oui ou non).

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP) déterminée par une revue centralisée indépendante en insu utilisant la version 1.1 des critères RECIST. Les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le taux de réponse global (TRG) et la survie globale (SG). La SSP et le TRG ont été évalués à la première analyse intermédiaire. Pour la SG, deux analyses intermédiaires et une analyse finale sont prévues.

Pour les 394 patients répartis de façon aléatoire dans les groupes RYBREVANT-CP ou CP, l'âge médian était de 62 ans (tranche : 31 à 85 ans), 37,8 % avaient 65 ans ou plus, 60,4 % étaient des femmes, 48,2 % étaient asiatiques et 46,4 % étaient blancs. L'indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) initial était de 0 (39,6 %) ou de 1 (60,4 %); 65,5 % des patients n'avaient jamais fumé, 45,2 % avaient des antécédents de métastases cérébrales et 91,6 % présentaient un cancer de stade IV au moment du diagnostic initial. L'osimertinib avait été administré comme traitement systémique de première intention chez 70,5 % des participants, et comme traitement de deuxième intention chez 29,4 % des participants.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés au [Tableau 30](#) et à la [Figure 3](#).

Tableau 30 : Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude MARIPOSA-2

	RYBREVANT + carboplatine + pemetrexed (n = 131)	Carboplatine + pemetrexed (n = 263)
Survie sans progression (SSP)^a		
Nombre d'événements (%)	74 (56,5 %)	171 (65,0 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	6,28 (5,55 à 8,41)	4,17 (4,04 à 4,44)
HR (IC à 95 %); valeur de p	0,48 (0,36 à 0,64); p < 0,0001	
Taux de réponse objective (TRO)^a		
Taux de réponse objective, % (IC à 95 %)	63,8 % (55,0 à 72,1)	36,2 % (30,3 à 42,3)
Réponse complète	1,5 %	0,4 %
Réponse partielle	62,3 %	35,8 %
IC : intervalle de confiance; NE : non estimable		
^a Revue centralisée indépendante en insu utilisant les critères RECIST (version 1.1).		

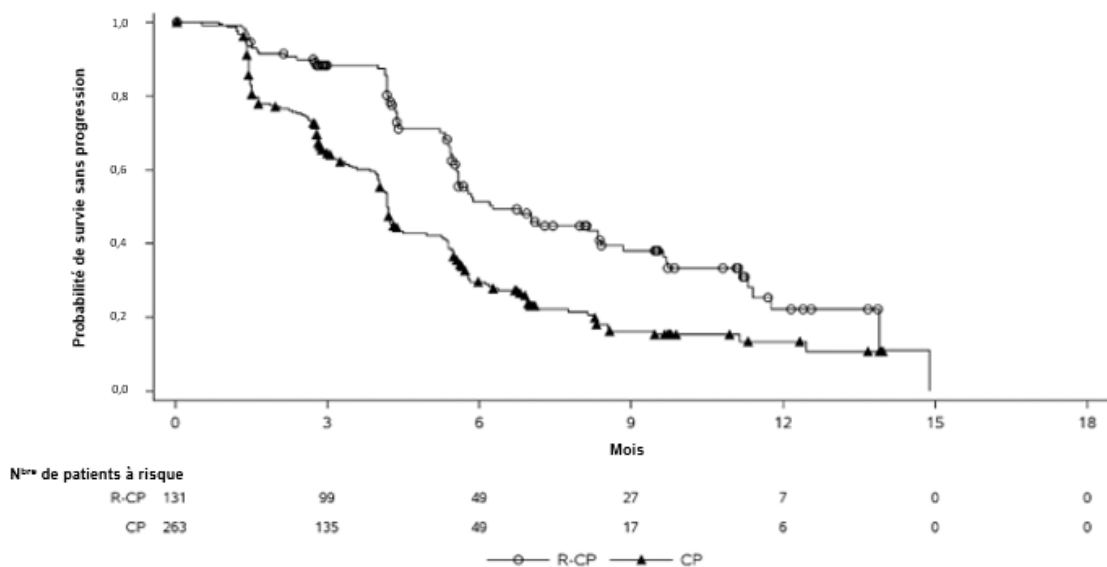


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patients atteints d'un CPNPC ayant déjà été traité selon la revue centralisée indépendante en insu – étude MARIPOSA-2

La durée médiane de la réponse a été de 6,90 mois (IC à 95 % : 5,52 mois à NE) chez les patients qui recevaient RYBREVANT en plus du carboplatine et de pemetrexed et de 5,5 mois (IC à 95 % : 4,17 à 9,56 mois) chez les patients traités par le schéma carboplatine et pemetrexed seulement.

Dans la première analyse intermédiaire, le HR estimatif de la SG était de 0,77 (IC à 95 % : 0,49 à 1,21); toutefois, les données sur la SG étaient encore immatures au moment de cette analyse.

Les patients ayant des métastases intracrâniennes asymptomatiques ou déjà traitées et stables étaient admissibles à la répartition aléatoire dans l'étude MARIPOSA-2. Dans une analyse exploratoire de sous-groupes menée chez les patients présentant des métastases intracrâniennes stables, la SSP intracrânienne médiane observée était de 12,45 mois dans le groupe RYBREVANT-CP et de 8,31 mois dans le groupe CP (HR = 0,55; IC à 95 % : 0,38 à 0,79).

Traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR

Étude NSC2001 (PAPILLON)

Tableau 31 : Résumé des données démographiques des patients atteints d'un CPNPC jamais traité, porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20, dans l'étude clinique PAPILLON (NSC3001)

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

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
		maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable			

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

L'étude PAPIILLON (NSC3001) est une étude de phase III ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire visant à comparer le traitement par RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed à une chimiothérapie employée seule (carboplatine et pemetrexed) chez des sujets atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique jamais traité, qui sont porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR et dont le statut mutationnel a été déterminé de manière prospective localement.

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

La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'indice fonctionnel ECOG et les antécédents de métastases cérébrales.

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

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

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

Les résultats relatifs à l'efficacité de l'étude PAPIILLON sont résumés au [Tableau 32](#) et à la [Figure 4](#).

Tableau 32 : Résultats relatifs à l'efficacité de l'étude PAPILLON

	RYBREVANT + carboplatine + pemetrexed (n = 153)	Carboplatine + pemetrexed (n = 155)
Survie sans progression (SSP)^a		
Nombre d'événements (%)	84 (55 %)	132 (85 %)
Médiane, mois (IC à 95 %)	11,4 (9,8 à 13,7)	6,7 (5,6 à 7,3)
HR (IC à 95 %); valeur de p ^b	0,40 (0,30 à 0,53); p < 0,0001	
Taux de réponse objective (TRO)^{a,c}		
TRO, % (IC à 95 %)	73 % (65 % à 80 %)	47 % (39 % à 56 %)
Valeur de p ^d	p < 0,0001	
Réponse complète	3,9 %	0,7 %
Réponse partielle	69 %	47 %

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

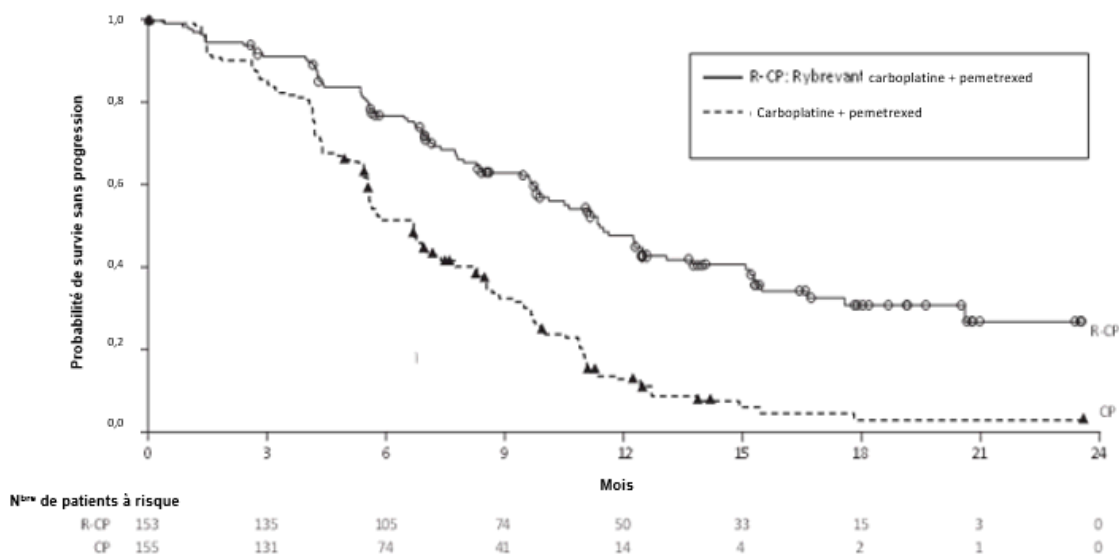


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP chez les patients atteints d'un CPNPC jamais traité auparavant, selon la revue centralisée indépendante en insu

Le taux de réponse globale (TRG) chez les patients qui avaient obtenu une réponse confirmée était de 67,1 % pour les patients qui recevaient RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed et de 36,2 % pour les patients traités par le carboplatine et le

pemetrexed employés seuls. Chez les patients qui ont obtenu une réponse objective confirmée, la durée médiane de la réponse était de 10,1 mois (intervalle : 1,4 à 22,3 mois) pour les patients qui recevaient RYBREVANT en association avec le carboplatine et le pemetrexed et de 5,6 mois (intervalle : 1,3 à 22,4 mois) pour les patients traités par le carboplatine et le pemetrexed employés seuls.

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

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

Étude EDI1001 (CHRYSALIS)

Tableau 33 : Résumé des données démographiques des patients atteints d'un CPNPC avec mutations d'insertion de l'exon 20 ayant déjà été traités dans l'étude clinique CHRYSALIS (EDI1001)

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

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

RYBREVANT a été administré par voie intraveineuse à la dose de 1 050 mg chez les patients dont le poids corporel était inférieur à 80 kg ou à la dose de 1 400 mg chez les patients dont le poids corporel était égal ou supérieur à 80 kg, une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines à compter de la Semaine 5, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était

le taux de réponse global selon la version 1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), d'après la revue centralisée indépendante en insu. La durée de la réponse, selon la revue centralisée indépendante en insu, était évaluée comme une mesure supplémentaire de l'efficacité.

L'âge médian était de 62 ans (tranche : 42 à 84 ans); parmi les patients, 9 % étaient âgés de 75 ans ou plus, 59 % étaient des femmes, 49 % étaient asiatiques et 37 % étaient blancs; 74 % des patients avaient un poids corporel initial inférieur à 80 kg; 95 % des patients étaient atteints d'un adénocarcinome; et 46 % des patients avaient précédemment reçu une immunothérapie. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle : 1 à 7 traitements). Au départ, 99 % des patients présentaient un indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1; 53 % n'avaient jamais fumé; 75 % étaient atteints d'un cancer de stade IV; et 22 % avaient déjà reçu un traitement contre les métastases cérébrales. Des insertions de l'exon 20 ont été observées sur 8 résidus différents; les résidus les plus fréquents étaient A767 (24 %), S768 (16 %), D770 (11 %) et N771 (11 %).

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au [Tableau 34](#).

Tableau 34 : Résultats de l'étude CHRYSALIS menée chez des patients porteurs de mutations d'insertion de l'exon 20 de l'EGFR dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine

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

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

^b Réponse confirmée.

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

NE : non estimable

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

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

Génotoxicité : Aucune étude chez l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel génotoxique de l'amivantamab. Les études de génotoxicité de routine ne s'appliquent généralement pas aux médicaments biologiques, car les grosses protéines ne peuvent pas

diffuser dans les cellules et ne peuvent pas interagir avec l'ADN ou le matériel chromosomique.

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

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

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

Aucune exposition systémique à l'hyaluronidase n'a été détectée chez des singes ayant reçu 220 000 U/kg par voie sous-cutanée (soit au moins 118 fois la dose équivalente chez l'humain), et aucun effet sur le développement embryofœtal n'a été constaté chez des souris gravides ayant reçu quotidiennement 330 000 U/kg d'hyaluronidase par voie sous-cutanée durant l'organogenèse, soit au moins 45 fois la dose équivalente chez l'humain. Aucun effet sur le développement prénatal et postnatal jusqu'à la maturation sexuelle n'a été observé chez la progéniture de souris ayant reçu quotidiennement, de l'implantation jusqu'à la lactation, 990 000 U/kg d'hyaluronidase par voie sous-cutanée, soit au moins 134 fois la dose équivalente chez l'humain.

17 Monographies de référence

1. Monographie de RYBREVANT (amivantamab, concentré pour perfusion intraveineuse, 350 mg/7 mL), Janssen Inc. (une compagnie Johnson & Johnson).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

PrRYBREVANT® SC

injection d'amivantamab

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui utilisera **RYBREVANT SC**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **RYBREVANT SC**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Si vous recevez **RYBREVANT SC** en association avec un autre médicament appelé lazertinib pour traiter votre cancer, veuillez lire les Renseignements destinés aux patient·e·s relatifs au lazertinib ainsi que ces Renseignements destinés aux patient·e·s.

À quoi sert RYBREVANT SC :

RYBREVANT SC est utilisé chez les adultes atteints d'un type de cancer appelé « cancer du poumon non à petites cellules ». Il est utilisé lorsque le cancer s'est propagé dans le corps et qu'il a subi certaines modifications génétiques dans un gène appelé « récepteur du facteur de croissance épidermique » (EGFR, pour *epidermal growth factor receptor*), à savoir délétions de l'exon 19, mutations de substitution L858R de l'exon 21 ou mutations d'insertion de l'exon 20.

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

RYBREVANT SC peut vous être prescrit :

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

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

RYBREVANT SC peut vous être prescrit :

- comme premier médicament administré pour votre cancer en association avec un autre médicament appelé « lazertinib »;
- en association avec une chimiothérapie lorsque l'osimertinib cesse d'agir contre votre cancer;
- comme premier médicament administré pour votre cancer en association avec une chimiothérapie.

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

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

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent être prometteurs sur le plan de l'efficacité, de grande qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les produits existants.

Les fabricants doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs observations à Santé Canada.

Comment fonctionne RYBREVANT SC :

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

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

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

RYBREVANT SC peut être administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux, comme la chimiothérapie (carboplatine et pemetrexed) ou le lazertinib. Il est important que vous lisiez aussi les notices d'emballage de ces autres médicaments. Si vous avez des questions sur ces médicaments, posez-les à votre professionnel de la santé.

Les ingrédients de RYBREVANT SC sont :

Ingrédient médicamenteux : amivantamab

Ingrédients non médicamenteux : hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), sel disodique dihydraté d'EDTA, acide acétique glacial, L-méthionine, polysorbate 80, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables

RYBREVANT SC se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

RYBREVANT SC est offert sous forme de solution destinée à l'injection sous-cutanée (sous la peau). La concentration de RYBREVANT SC est de 160 mg/mL, il est offert sous les présentations suivantes :

- 1 600 mg/10 mL
- 2 240 mg/14 mL
- 2 400 mg/15 mL
- 3 520 mg/22 mL

N'utilisez pas RYBREVANT SC dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'amivantamab ou à tout autre ingrédient de RYBREVANT SC (voir « **Les ingrédients de RYBREVANT SC sont :** »).

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

- si vous avez des antécédents de problèmes pulmonaires ou respiratoires;
- si vous avez été atteint d'une inflammation des poumons (maladie appelée « pneumopathie interstitielle diffuse » ou « pneumopathie inflammatoire »);
- si vous avez actuellement, ou avez déjà eu, des problèmes cardiaques;
- si vous avez plus de 65 ans.

Autres mises en garde :

Réactions liées à l'administration : Avant chaque injection de RYBREVANT SC, vous recevrez des médicaments qui aident à réduire le risque de réactions liées à l'administration. Ces médicaments peuvent comprendre :

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

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

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

- Tout effet secondaire pendant l'administration de RYBREVANT SC.
- Difficulté soudaine à respirer, toux ou fièvre pouvant indiquer une inflammation des poumons.
- Douleur aiguë à la poitrine, essoufflement, respiration rapide, douleur aux jambes ou gonflement des bras ou des jambes lorsque RYBREVANT SC est administré en association avec le lazertinib, ces signes peuvent indiquer la présence d'un caillot de sang dans une veine et entraîner la mort. Votre médecin pourrait vous donner un autre médicament pour aider à prévenir les caillots sanguins pendant votre traitement.
- Problèmes cutanés (touchant la peau) ou unguéaux (touchant les ongles). Pour réduire le risque de problèmes cutanés ou unguéaux tout au long de votre traitement par RYBREVANT SC, ou pour en réduire la sévérité, portez des vêtements protecteurs, appliquez un écran solaire à large spectre qui protège contre les UVA et les UVB et utilisez régulièrement des hydratants (les préparations à base de céramide ou d'autres préparations qui procurent une hydratation cutanée de longue durée et qui ne contiennent pas d'ingrédients asséchant la peau sont à privilégier) sur le visage et sur tout le corps (sauf sur le cuir chevelu). Vous devez vous tenir à l'abri du soleil et continuez à prendre ces précautions pendant les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander un traitement antibiotique (par voie topique et/ou orale) et un savon antiseptique pour vous laver les mains et les pieds afin de réduire le risque de problèmes cutanés ou unguéaux, ou d'en réduire la sévérité. Si vous présentez des réactions touchant la peau et/ou les ongles durant le traitement, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire un traitement ou vous orienter vers un spécialiste de la peau (dermatologue).

- Problèmes oculaires (touchant les yeux) : si vous avez des problèmes de vue ou une douleur dans les yeux, contactez immédiatement votre médecin ou un membre du personnel infirmier. Si vous portez des lentilles de contact et que vous présentez de nouveaux symptômes oculaires, cessez de les utiliser et informez-en immédiatement votre médecin.

Autres mises en garde :

Enfants et adolescents

- Ne pas administrer RYBREVANT SC aux enfants ou aux jeunes de moins de 18 ans parce qu'on ignore si le médicament aura un effet sur eux.

Contraception

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

Grossesse et fertilité – information pour les femmes

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

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

Grossesse et fertilité – information pour les hommes

Si votre partenaire devient enceinte pendant votre traitement par RYBREVANT SC, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

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

Allaitement

- Vous ne devez pas allaiter pendant que vous recevez RYBREVANT SC, ni pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Conduite et utilisation de machines

- Si vous vous sentez fatigué, étourdi, ou si vos yeux sont irrités ou si votre vision est altérée après l'administration de RYBREVANT SC, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

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

Comment utiliser RYBREVANT SC :

- RYBREVANT SC vous sera administré par un professionnel de la santé au moyen d'une injection sous-cutanée (sous la peau); chaque injection sera administrée sur une période d'environ 5 minutes.
- Les injections sont toujours données dans le ventre (abdomen); jamais dans d'autres parties du corps, ni dans une partie de l'abdomen qui est rouge, contusionnée, sensible ou durcie, ou une partie de l'abdomen avec un tatouage ou une cicatrice. Si vous ressentez de la douleur pendant l'injection, le médecin ou le membre du personnel infirmier peut interrompre l'injection et vous administrer le produit restant dans une autre partie de votre abdomen.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera votre dose de RYBREVANT SC. Celle-ci dépendra de votre poids corporel au début de votre traitement. RYBREVANT SC vous sera administré 1 fois toutes les 2, 3 ou 4 semaines, selon la décision du médecin.

La dose recommandée de RYBREVANT SC lorsqu'il est administré seul ou en association avec le lazertinib toutes les 4 semaines est de :

- 1 600 mg pour les 4 premières doses, puis 3 520 mg pour les doses subséquentes si vous pesez moins de 80 kg.
- 2 240 mg pour les 4 premières doses, puis 4 640 mg pour les doses subséquentes si vous pesez 80 kg ou plus.

Lorsqu'il est donné toutes les 4 semaines, RYBREVANT SC est administré comme suit :

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

La dose recommandée de RYBREVANT SC lorsqu'il est administré seul ou en association avec le lazertinib toutes les 2 semaines est de :

- 1 600 mg si vous pesez moins de 80 kg.
- 2 240 mg si vous pesez 80 kg ou plus.

Lorsqu'il est donné toutes les 2 semaines, RYBREVANT SC est administré comme suit :

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

La dose recommandée de RYBREVANT SC lorsqu'il est administré en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines est de :

- 1 600 mg comme dose initiale, puis 2 400 mg pour les doses subséquentes si vous pesez moins de 80 kg.
- 2 240 mg comme dose initiale, puis 3 360 mg pour les doses subséquentes si vous pesez 80 kg ou plus.

Lorsqu'il est donné toutes les 3 semaines, RYBREVANT SC est administré comme suit :

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

Médicaments administrés pendant le traitement par RYBREVANT SC

Avant chaque injection de RYBREVANT SC, vous recevrez des médicaments qui aident à réduire le risque de réactions liées à l'administration et de réactions liées à la perfusion. Ces médicaments peuvent comprendre :

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

On pourrait également vous donner d'autres médicaments en fonction des symptômes que vous pourriez présenter.

Surdose :

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de RYBREVANT SC, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

Dose oubliée :

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

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de RYBREVANT SC :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez RYBREVANT SC. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

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

- Douleurs musculaires
- Toux
- Essoufflement
- Veines bouchées par un caillot sanguin lorsque RYBREVANT SC est administré avec le lazertinib
- Picotements, engourdissements, douleur ou perte de la sensation de douleur lorsque RYBREVANT SC est administré avec le lazertinib

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

- Hémorroïdes
- Douleur à l'estomac
- Douleurs musculaires et articulaires
- Irritation ou douleur au site d'injection
- Saignements (saignement de nez ou au niveau des gencives, présence de sang dans l'urine) lorsque RYBREVANT SC est administré en association avec le lazertinib

Les résultats de votre analyse de sang peuvent devenir anormaux à cause du traitement par RYBREVANT SC. Votre professionnel de la santé décidera quand vous devrez effectuer des analyses de sang et en interprétera les résultats. RYBREVANT SC peut causer :

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent (touchant plus de 1 personne sur 10)			
Réactions liées à l'administration : frissons, essoufflement, nausées, bouffées de chaleur, gêne à la poitrine et fièvre. Ces effets peuvent se produire surtout avec la première dose. Le cas		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
échéant, votre médecin pourrait vous donner d'autres médicaments, ou cesser l'injection.			
Problèmes touchant la peau et les ongles : éruption cutanée (y compris de l'acné), peau infectée autour des ongles, peau sèche, démangeaisons, douleur, apparition de boursouffures et rougeurs. Informez votre professionnel de la santé si vos problèmes de peau ou d'ongles s'aggravent.		✓	
Thromboembolie veineuse (TEV; caillot sanguin dans une veine, surtout dans les poumons ou les jambes, lorsque RYBREVANT SC est administré avec le lazertinib) : douleur aiguë dans la poitrine, essoufflement, respiration rapide, douleur à la jambe et gonflement des bras et des jambes. La TEV peut être mortelle.		✓	
Problèmes aux yeux : sécheresse des yeux, rougeur des yeux, démangeaisons des yeux, problèmes/changements de la vision, croissance des cils, inflammation de la cornée (partie avant de l'œil), larmolement excessif et gonflement des paupières.		✓	
Fréquent (touchant entre 1 et 10 personnes sur 100)			
Inflammation des poumons : difficulté soudaine à respirer, toux ou fièvre. Cela pourrait entraîner des dommages permanents (« pneumopathie interstitielle diffuse »).		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos

occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

RYBREVANT SC sera conservé dans un hôpital ou une clinique.

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

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur RYBREVANT SC :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Pour toute question ou préoccupation, contactez le fabricant, Janssen Inc., à innovativemedicine.jnj.com/canada.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (innovativemedicine.jnj.com/canada) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc., une compagnie Johnson & Johnson.

Toronto (Ontario) M3C 1L9

Date d'approbation : juin 2026

© Johnson & Johnson et ses filiales 2026

Marques de commerce utilisées sous licence.