

RYBREVANT[®] (amivantamabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução para diluição para infusão

350 mg/7 mL

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Rybrevant®

amivantamabe

solução para diluição para infusão

APRESENTAÇÃO

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Rybrevant® é indicado:

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

- em combinação com carboplatina e pemetrexede, para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).
- como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 ativadoras do EGFR, cuja doença apresentou progressão durante ou após quimioterapia à base de platina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

CPNPC não tratado anteriormente

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

NSC3003 (MARIPOSA) é um estudo de fase 3 randomizado, multicêntrico e controlado por ativo que avalia a eficácia e a segurança de **Rybrevant**[®] em combinação com lazertinibe em comparação com osimertinibe em monoterapia como tratamento de primeira linha em pacientes com CPNPC, localmente avançado ou metastático com mutação do EGFR não passível de terapia curativa. As amostras dos pacientes deveriam ter uma das duas mutações comuns do EGFR (mutação de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21), conforme identificado por testes locais.

Um total de 1074 pacientes foram randomizados (2:2:1) para receber **Rybrevant**[®] em combinação com lazertinibe, osimertinibe em monoterapia ou lazertinibe em monoterapia (um regime não aprovado para CPNPC) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. **Rybrevant**[®] foi administrado por via intravenosa na dose de 1050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas e, a seguir, a cada 2 semanas, começando na semana 5. O lazertinibe foi administrado na dose de 240 mg por via oral uma vez ao dia. O osimertinibe foi administrado na dose de 80 mg por via oral uma vez ao dia. A randomização foi estratificada por tipo de mutação do EGFR (mutação de deleção no éxon 19 ou substituição L858R no éxon 21), raça (asiática ou não asiática) e histórico de metástase cerebral (sim ou não).

Os dados demográficos e as características da doença foram equilibrados em todos os braços de tratamento. A idade mediana foi de 63 (faixa: 25-88) anos, com 45% dos pacientes ≥ 65 anos; 62% eram do sexo feminino; e 59% eram asiáticos e 38% eram brancos. O status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG) no período basal foi 0 (34%) ou 1 (66%); 69% nunca fumaram; 41% tinham metástases cerebrais anteriores; e 90%

tinham câncer em estágio IV no diagnóstico inicial. No que diz respeito ao status de mutação do EGFR, 60% eram mutações de deleção no éxon 19 e 40% eram mutações de substituição L858R no éxon 21.

Rybrevent® em combinação com lazertinibe demonstrou uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) pela avaliação por BICR, com 30% de redução no risco de progressão ou morte em comparação com osimertinibe [Risco Relativo (RR)=0,70 (IC de 95%: 0,58, 0,85), p=0,0002]. A mediana de SLP correspondente foi de 23,72 meses (IC de 95%: 19,12, 27,66) para o braço de **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe e de 16,59 meses (IC de 95%: 14,78, 18,46) para o braço de osimertinibe.

A análise final do SG demonstrou uma melhora estatisticamente significativa no SG para o **Rybrevent®** em combinação com o lazertinib em comparação com o osimertinib (ver Tabela 20 e Figura 6).. Uma maior proporção de pacientes tratados com **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe estava viva aos 12 meses, 18 meses, 24 meses, 36 meses e 42 meses (90%, 82%, 75%, 60% e 56%, respectivamente) em comparação com os pacientes tratados com osimertinibe (88%, 79%, 70%, 51% e 44%, respectivamente). **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe também forneceu um benefício no tempo até a segunda progressão ou morte (SLP2) [RR=0,75 (IC de 95%: 0,58, 0,98), p=0,0314]. Embora a taxa de resposta global (TRG) fosse comparável entre os braços, a mediana da duração da resposta (DOR) entre os respondedores confirmados foi mais longa com **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe (25,76 vs. 16,76 meses). **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe também forneceu um benefício no tempo até a progressão sintomática (TTSP), uma medida da carga dos sintomas de câncer de pulmão [RR=0,72 (IC de 95%: 0,57, 0,91), p=0,0049]. A Tabela 1, a Figura 1 e a Figura 2 resumem os resultados de eficácia para **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe.

Tabela 1: Resultados de Eficácia em NSC3003 por Avaliação por BICR

	Rybrevent® + lazertinibe (N=429)	osimertinibe (N=429)	lazertinibe (N=216)
Sobrevida livre de progressão (SLP)^a			
Número de eventos	192	252	121
Mediana, meses (IC de 95%)	23,72 (19,12, 27,66)	16,59 (14,78, 18,46)	18,46 (14,75, 20,11)
RR (IC de 95%); valor de p	---	0,70 (0,58, 0,85); p=0,0002 ^g	0,72 (0,57, 0,90); p=0,0046 ^h
Sobrevida global (SG)^b			
Número de eventos	173	217	100
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (42,9, NE)	36,7 (33,4, 41,0)	38,5 (36,5, 45,4)
RR (IC de 95%); valor de p	---	0,75 (0,61, 0,92); p=0,0048 ^g	0,83 (0,65, 1,06); p=0,1416 ^h
Taxa Geral de Resposta (TGR)^a			
% de TGR (IC de 95%)	86,2% (82,6%, 89,4%)	84,5% (80,7%, 87,9%)	82,7% (77,0%, 87,5%)
Razão de probabilidades (IC de 95%); valor de p ^f	---	1,15 (0,78, 1,70); p=0,4714	1,31 (0,83, 2,06); p=0,2409
Resposta completa	6,9%	3,6%	4,2%
Resposta parcial	79,3%	80,9%	78,5%

Duração da resposta (DOR)^c			
Mediana (IC de 95%), meses	25,76 (20,14, NE)	16,76 (14,75, 18,53)	16,56 (14,75, 20,21)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	86,3%	85,0%	82,5%
Pacientes com DOR ≥ 12 meses	67,9%	57,6%	58,8%
SLP após o primeiro tratamento subsequente (SLP)^d			
Número de pacientes com segunda progressão	101	130	58
RR (IC de 95%); valor de p ^f	---	0,75 (0,58, 0,98); p=0,0314 ^h	0,81 (0,59, 1,12); p=0,2025 ^h
Tempo até a progressão sintomática (TTSP)^e			
Número de eventos	125	167	70
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (NE, NE)	29,31 (25,33, NE)	NE (NE, NE)
RR (IC de 95%); valor de p	---	0,72 (0,57, 0,91); p=0,0049 ^g	0,86 (0,64, 1,15); p=0,3083 ^h

BICR = revisão central independente cega; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável

^a BICR por RECIST v1.1.

^b Com base nos resultados da análise final de SG com resultados de corte de dados 04 de dezembro de 2024 com um seguimento médio de 37,8 meses.

^c BICR por RECIST v1.1 em respondedores confirmados.

^d Definida como o tempo da randomização até a data da segunda progressão da doença objetiva, após o início do tratamento anticâncer subsequente, com base na avaliação do pesquisador (após àquela utilizada para a SLP) ou morte, o que ocorrer primeiro.

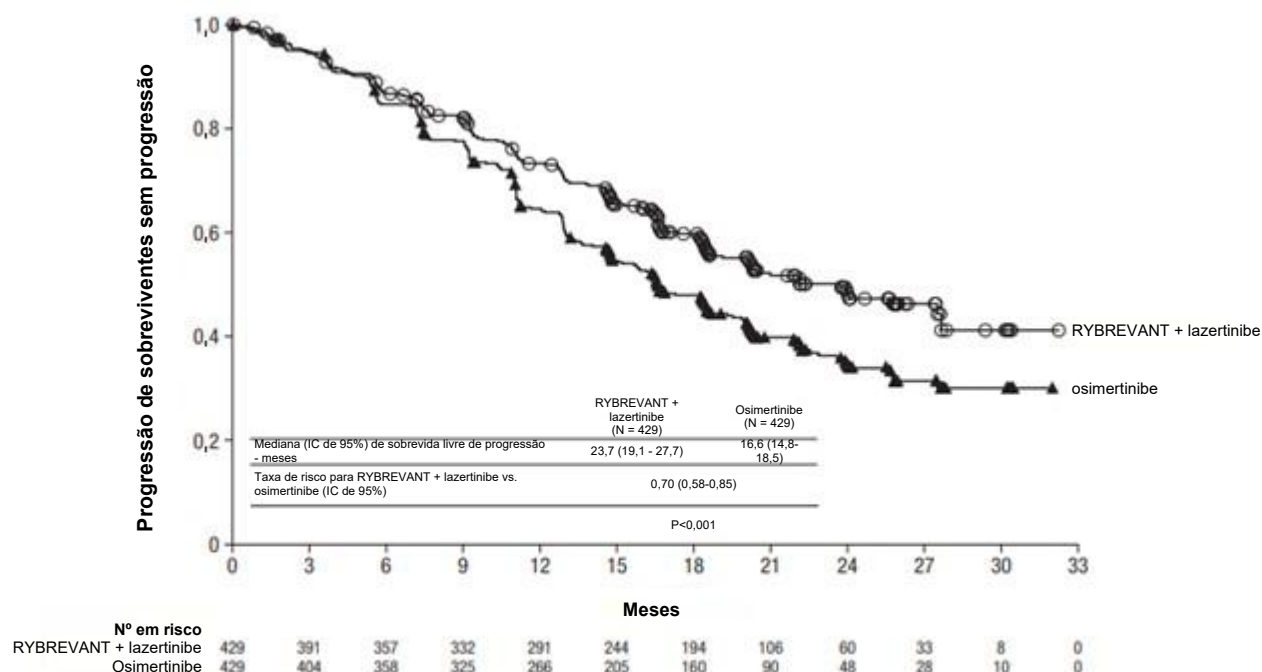
^e Definida como o tempo da randomização até o início dos novos sintomas ou agravamento dos sintomas que sejam considerados pelo pesquisador como relacionados ao câncer de pulmão e que requerem uma mudança no tratamento anticâncer e/ou intervenção clínica para tratar os sintomas, ou morte, o que ocorrer primeiro.

^f Em comparação com **Rybrevant**[®] e lazertinibe.

^g **Rybrevant**[®] e lazertinibe em comparação com osimertinibe.

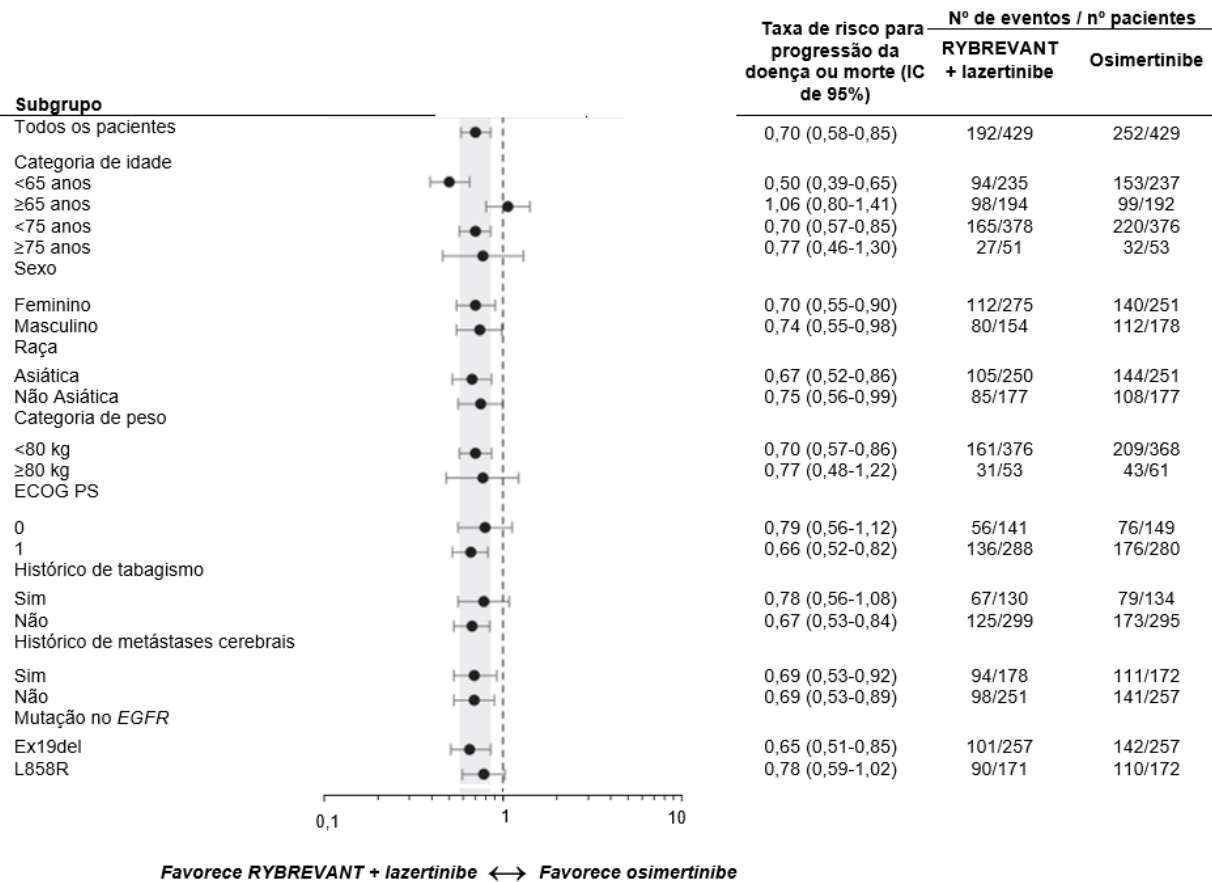
^h **Rybrevant**[®] e lazertinibe em comparação com lazertinibe.

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



O benefício de SLP de **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe em comparação com osimertinibe quanto à SLP foi no geral consistente entre os subgrupos clinicamente relevantes pré-especificados, incluindo faixa etária, sexo, raça, peso, tipo de mutação, status de desempenho do ECOG, histórico de tabagismo e histórico de metástase cerebral na entrada no estudo (vide Figura 2).

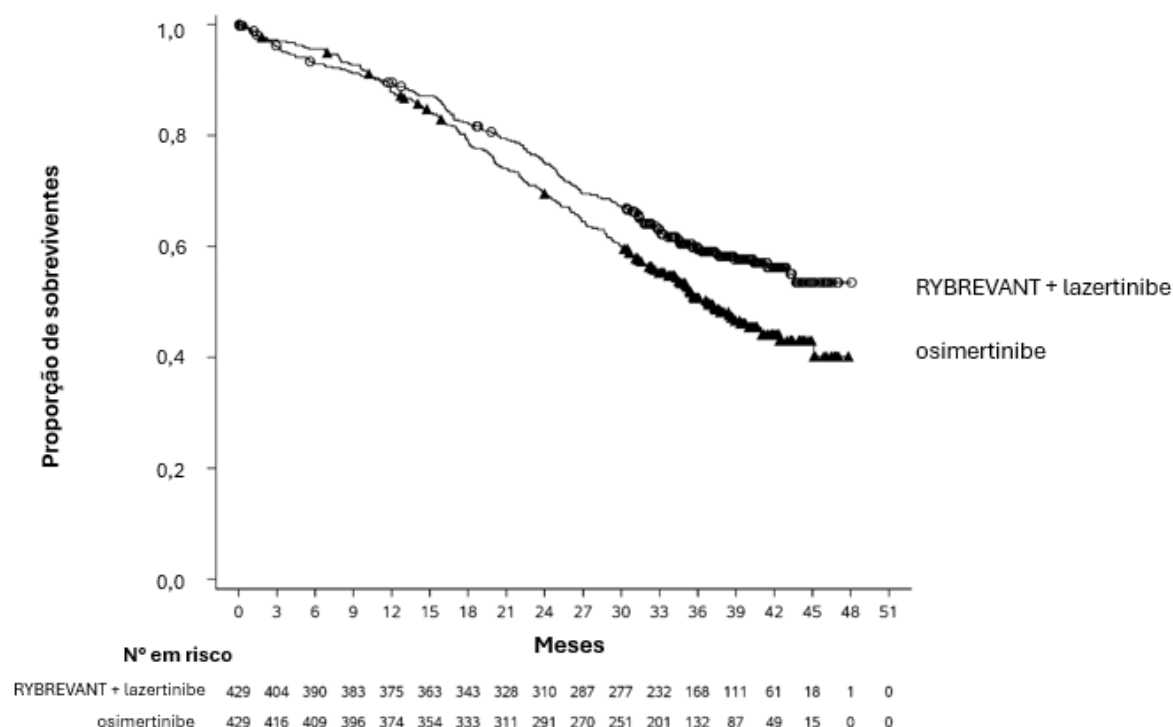
Figura 2: Gráfico Forest Plot de SLP em pacientes com CPNPC não tratados anteriormente por avaliação por BICR



A análise estratificada da SLP avaliada pelo pesquisador mostra que o efeito do tratamento melhorado da combinação de **Rybrevent®** e lazertinibe em relação ao osimertinibe também foi observado quando foi avaliado pelo pesquisador. Os resultados da análise de TRG com base na avaliação do pesquisador para comparação do braço de **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe versus o braço de osimertinibe foram consistentes com os resultados da TRG com base na avaliação por BICR.

O estudo MARIPOSA incluiu imagens de ressonâncias magnéticas (IRM) cerebrais exigidas pelo protocolo, que, historicamente, não foram utilizadas em estudos que avaliaram CPNPC com mutação do EGFR. Isso pode ter levado à detecção mais precoce das recorrências e valores de mediana mais curtos associados para a SLP. Para considerar isso, foi realizada uma análise de sensibilidade na qual os pacientes com progressão apenas no cérebro como o local da primeira progressão foram censurados. A SLP extracraniana baseada na avaliação por BICR foi consistente com o benefício do tratamento observado na análise primária. A mediana da SLP extracraniana foi de 27,5 meses com **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe, em comparação a 18,37 meses com osimertinibe [RR=0,68 (IC de 95%: 0,55, 0,83), p nominal=0,0001].

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



Os resultados das análises exploratórias pré-especificadas de TRG e DOR do sistema nervoso central (SNC) por BICR, no subconjunto de pacientes com lesões intracranianas mensuráveis no período basal para a combinação de **Rybrevent®** e lazertinibe, demonstraram TRG intracraniana similar à do controle. Conforme o protocolo, todos os pacientes no MARIPOSA tinham IRM cerebrais em série para avaliar a resposta e duração intracranianas. Os resultados estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: TRG e DOR intracranianas por avaliação por BICR em pacientes com lesões intracranianas mensuráveis no período basal - MARIPOSA

	Rybrevent® + lazertinibe (N=180)	osimertinibe (N=186)	lazertinibe (N=93)
Avaliação de Resposta Tumoral Intracraniana			
TRG intracraniana (RC+RP), % (IC de 95%)	77,8 (71,0, 83,6)	77,4 (70,7, 83,2)	75,0 (64,9, 83,4)
% de Resposta completa	63,9	58,6	54,3
DOR intracraniana			
Número de respondedores	140	144	69
Mediana, meses (IC de 95%)	35,0 (20,4, NE)	25,1 (22,1, 31,2)	22,5 (18,8, 31,1)

Duração da Resposta $\geq$ 6 meses, %	78,6	79,9	81,2
Duração da Resposta $\geq$ 12 meses, %	63,6	61,1	60,9
Duração da Resposta $\geq$ 18 meses, %	52,1	41,0	40,6
Duração da Resposta $\geq$ 24 meses, %	40,7	22,2	21,7
Duração da Resposta $\geq$ 30 meses, %	27,9	11,1	11,6
Duração da Resposta $\geq$ 36 meses, %	12,9	4,9	2,9

IC = intervalo de confiança

Os resultados da ORR intracraniana e da DOR são de dados cortados em 04 de dezembro de 2024 com um seguimento médio de 37,8 meses.

Paciente com CPNPC não tratado anteriormente com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR

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

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

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

Rybrevant[®] foi administrado por via intravenosa a 1400 mg (em pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (em pacientes $\geq$ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, e depois a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (em pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (em pacientes $\geq$ 80 kg), começando na Semana 7 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A carboplatina foi administrada por via intravenosa na área sob a curva de concentração-tempo de 5 mg/mL por minuto (AUC 5) uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas. O pemetrexede foi administrado por via intravenosa a 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi

estratificada por status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG), metástases cerebrais anteriores e uso prévio de inibidor de tirosina quinase (ITQ) do EGFR. Foi permitido que os pacientes randomizados para o braço com carboplatina e pemetrexede que apresentaram progressão da doença confirmada passassem para a monoterapia com **Rybrevant®**.

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

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

Os resultados de eficácia do Estudo 3001 estão resumidos na Tabela 3, Figura 4 e Figura 5.

Tabela 3: Resultados de eficácia do Estudo 3001

	Rybrevant® + carboplatina + pemetrexede (N=151)	carboplatina + pemetrexede (N=155)
Sobrevida Livre de Progressão (SLP) ^a		
Número de eventos (X% de maturidade)	84 (55%)	132 (85%)
Mediana, meses (IC de 95%)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
RR (IC de 95%); valor de p	0,40 (0,30; 0,53); p < 0,0001	
Taxa Geral de Resposta (TGR) ^a		
TGR, % (IC de 95%)	73% (65%; 80%)	47% (39%; 56%)
Relação de probabilidade (IC de 95%); valor de p	3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001	
Resposta completa	3,9%	0,7%
Resposta parcial	69%	47%
Duração da Resposta (DOR) ^{a‡}		
Mediana ^b (IC de 95%), meses	10.1 (8.5; 13.9)	5.6 (4.4; 6.9)

Pacientes com DOR ≥ 6 meses	77%	44%
Pacientes com DOR ≥ 12 meses	45%	11%
Sobrevida Global (SG)^b		
Número de eventos	28	42
Mediana SG, meses (IC de 95%)	NE (NE; NE)	24,3 (22,0; NE)
RR (IC de 95%); valor de p	0,68 (0,42; 1,10); p=0,11	
Taxa de 6 meses livre de evento (IC de 95%)	0,94 (0,89; 0,97)	0,97 (0,92; 0,99)
Taxa de 12 meses livre de evento (IC de 95%)	0,86 (0,79; 0,91)	0,82 (0,74; 0,87)
Taxa de 18 meses livre de evento (IC de 95%)	0,74 (0,64; 0,82)	0,68 (0,58; 0,76)
Taxa de 24 meses livre de evento (IC de 95%)	0,72 (0,61; 0,81)	0,54 (0,37; 0,68)
Tempo até a Terapia Subsequente (TTS)^c		
Número de pacientes que tiveram terapia subsequente (%)	58 (38%)	109 (70%)
Mediana, meses (IC de 95%)	17,7 (13,7; NE)	9,9 (8,6; 11,1)
RR (IC de 95%); valor de p	0,35 (0,25; 0,49); p < 0,0001	
SLP Após a Primeira Terapia Subsequente (SLP2)^d		
Número de pacientes com a segunda progressão	33	61
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (22,8; NE)	17,3 (14,0; 21,5)
RR (IC de 95%); valor de p	0,49 (0,32; 0,76); p=0,001	
Tempo até a Progressão Sintomática (TPS)^e		
Número de eventos	45 (29%)	64 (41%)
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (18,6; NE)	20,1 (13,1; NE)
RR (IC de 95%); valor p	0,67 (0,46; 0,98); p=0,039	

IC = Intervalo de Confiança

NE = Não Estimável

^a Análise Central Independente Cega por RECIST v1.1

^b Com base nos resultados da análise provisória do sistema operacional (OS). A análise OS não foi ajustada para os efeitos potencialmente confundidores do cruzamento (65 [42%] pacientes no braço carboplatina + pemetrexede que receberam tratamento subsequente em monoterapia com **Rybrevent**[®]).

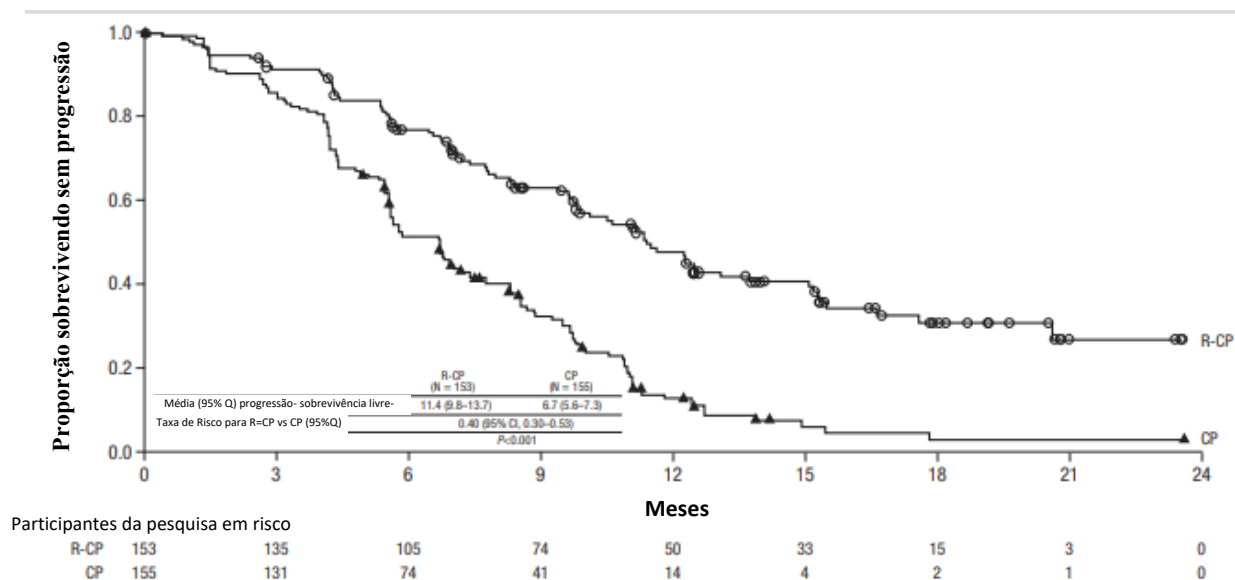
^c Definido como tempo desde a data de randomização até a data de início da terapia anticâncer subsequente após a descontinuação do tratamento do estudo.

^d Definido como tempo desde a randomização até a data da segunda progressão objetiva da doença, após o início da terapia anticâncer subsequente, com base na avaliação do investigador (depois da usada para SLP) ou óbito, o que ocorresse primeiro.

^e Definido como tempo desde a randomização até manifestação de novos sintomas ou de agravamento dos sintomas que fossem considerados pelo investigador como relacionados ao câncer de pulmão e que demandassem alteração no tratamento anticâncer e/ou intervenção clínica para controlar os sintomas, ou óbito, o que ocorrer primeiro.

‡ Em respondedores confirmados.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de SLP em pacientes com CPNPC não tratado anteriormente por avaliação BICR



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

Além disso, consistente com a avaliação por BICR, os resultados da análise de DOR e TRO baseados na avaliação do investigador também demonstraram um benefício significativo do tratamento com **Rybrevant**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede. A DOR média foi de 15,28 meses (IC de 95%: 10,87, NE) e a análise de TRO demonstrou atividade antitumoral significativamente melhor com um TRO de 66,0% (IC de 95%: 57,9, 73,5).

O benefício de SLP do **Rybrevant**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede em comparação a carboplatina e pemetrexede foi consistente entre os subgrupos pré-definidos de metástases cerebrais no início do estudo (sim ou não), idade (< 65 ou ≥ 65), sexo (masculino ou feminino), raça (asiática ou não asiática), peso (< 80 kg ou ≥ 80 kg), status de desempenho ECOG (0 ou 1) e histórico de tabagismo (sim ou não). Vide Figura 5.

Figura 5: Forest Plot: Análise de subgrupo de SLP – NSC3001 (PAPILLON)

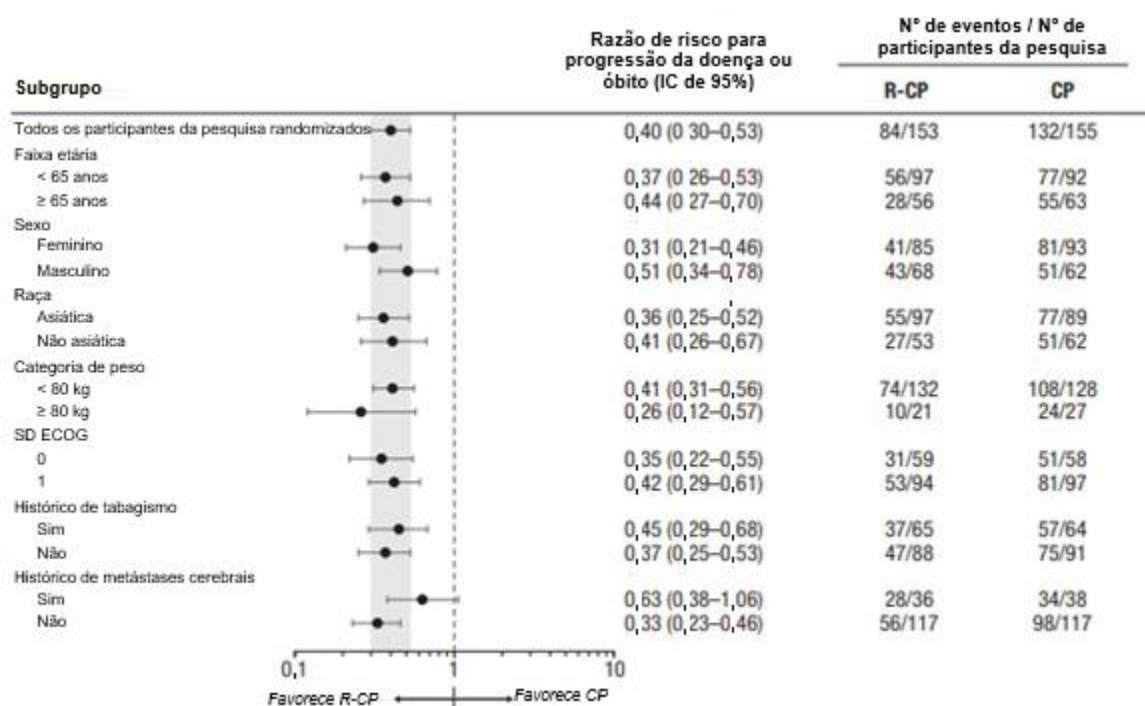
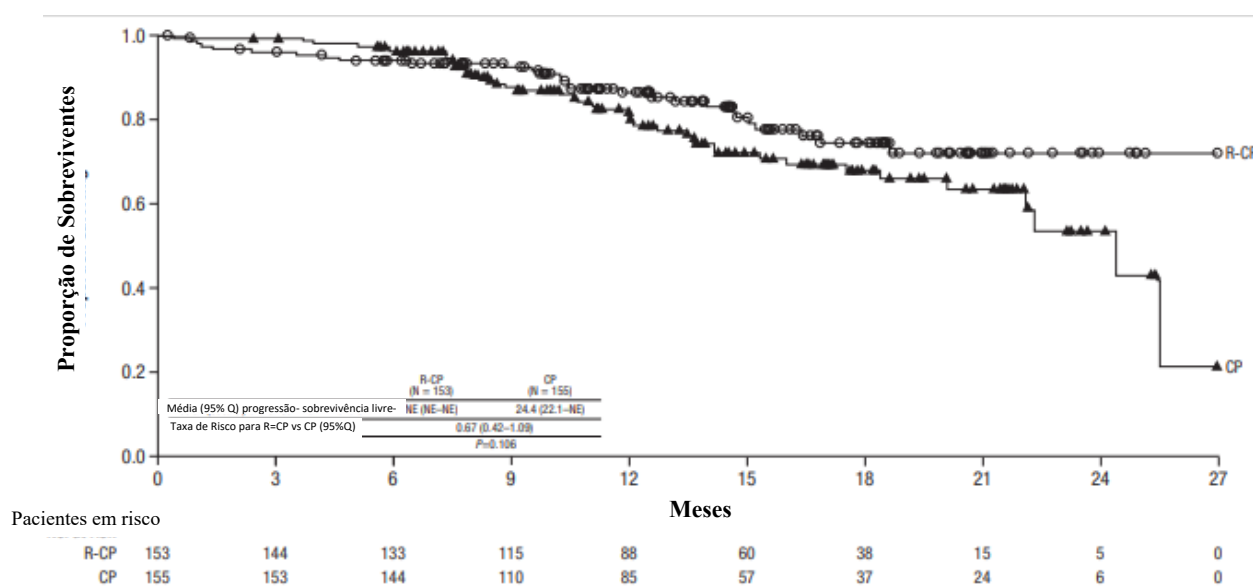


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de SG em pacientes com CPNPC não tratados anteriormente



Resultados relatados pelos pacientes (PRO)

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

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

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

CPNPC previamente tratado

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

A eficácia de **Rybrevant**[®] foi avaliada em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR (caracterizado por um teste validado no momento ou após o diagnóstico de doença localmente avançada ou metastática, conforme identificado por testes locais ou centrais) em um estudo randomizado (2:2:1), aberto, multicêntrico, de fase 3 (MARIPOSA-2, NCT04988295). No estudo MARIPOSA-2, pacientes que receberam previamente osimertinibe receberam carboplatina e pemetrexede (CP, N = 263) ou **Rybrevant**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede (**Rybrevant**[®]-CP, N = 131). **Rybrevant**[®] foi administrado por via intravenosa sob a dose de 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana por 4 semanas, depois a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) iniciando na Semana 7 até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A carboplatina foi administrada por via intravenosa sob a área sobre curva de concentração-tempo 5 mg/mL por minuto (AUC 5) uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas. O pemetrexede foi administrado por via intravenosa sob a dose de 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Adicionalmente, 236 pacientes receberam **Rybrevant**[®] em combinação com lazertinibe, carboplatina e pemetrexede em um braço separado do estudo (um regime não aprovado para CPNPC EGFR mutado).

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

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

O **Rybrevant**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede demonstrou uma melhora clinicamente significativa e estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) comparado com carboplatina e pemetrexede, com uma RR de 0,48 (IC de 95%: 0,36, 0,64; $p < 0,0001$) demonstrando uma redução de 52% no risco de progressão da doença ou morte e um tempo de sobrevida mediano mais longo clinicamente significativo em pacientes randomizados para **Rybrevant**[®]-CP vs CP. Análises de desfechos pós-progressão demonstraram que o benefício na SLP foi preservado através das linhas de terapia subsequentes. No momento da análise primária, a sobrevida global (SG) mostrou uma forte tendência sugestiva de benefício a favor do braço **Rybrevant**[®]-CP. Ocorreram 27 mortes no braço **Rybrevant**[®]-CP e 65 mortes no braço CP e a análise da sobrevida global interina foi RR de 0,77 (IC de 95%: 0,49; 1,21; $p = 0,2531$). Veja a Figura 7.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados de Eficácia do estudo MARIPOSA-2

	Rybrevant[®] + carboplatina + pemetrexede (N=131)	carboplatina + pemetrexede (N=263)
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)^a		
Número de eventos (X%)	74 (56,5%)	171 (65,0%)
Mediana, meses (IC de 95%)	6,28 (5,55; 8,41)	4,17 (4,04; 4,44)
RR (IC de 95%); valor de p	0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001	
Taxa Geral de Resposta (TGR)^{a, b}		
TGR, % (IC de 95%)	63,8% (55,0; 72,1)	36,2% (30,3; 42,3)
Relação de Probabilidade (IC de 95%); valor de p	3,10 (2,00; 4,80); p < 0,0001	
Resposta completa	1,5%	0,4%
Resposta parcial	62,3%	35,8%
Duração de Resposta^{a ‡} (DOR)		
Mediana ^b (IC de 95%), meses	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	31,9%	20,0%

Tempo até a Terapia Subsequente (TTS) ^c		
Número de eventos (%)	46 (35,1)	138 (52,5)
Mediana, meses (IC de 95%)	12,06 (11,04; 14,88)	6,60 (6,24; 8,11)
RR (IC de 95%); valor de p	0,42 (0,30; 0,59); p < 0,0001	
SLP após a primeira terapia subsequente (SLP2) ^d		
Número de eventos (%)	33 (25,2%)	80 (30,4%)
Mediana, meses (IC de 95%)	13,90 (11,40; NE)	11,27 (9,07; 13,83)
RR (IC de 95%); p-valor	0,60 (0,40; 0,92); p=0,0167	
SLP ^e Intracraniana		
Número de eventos (%)	41 (31,3%)	102 (38,8%)
Mediana, meses (IC de 95%)	12,45 (10,84; NE)	8,31 (7,29; 11,27)
RR (IC de 95%); valor de p	0,55 (0,38; 0,79); p=0,0011	

IC = intervalo de confiança

NE = não estimável

^a Revisão Central Independente Cega por RECIST v1.1

^b Estimativa baseada em Kaplan-Meier.

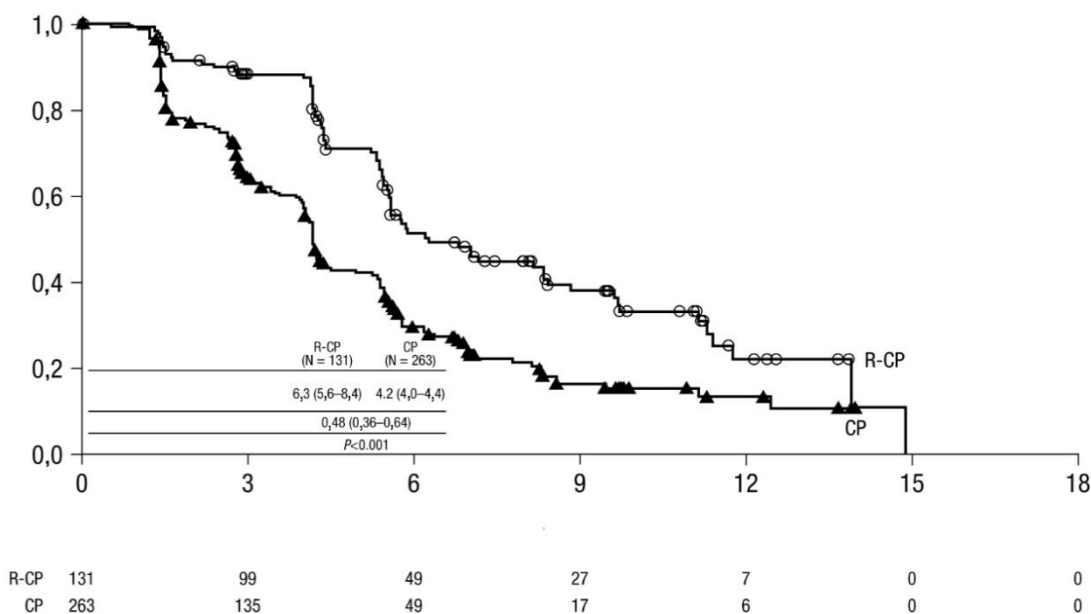
^c Definido como o tempo da randomização até o início da terapia anticâncer subsequente após a descontinuação do tratamento do estudo.

^d Definido como o tempo desde a randomização até a data da segunda progressão objetiva da doença, após o início da terapia anticâncer subsequente, com base na avaliação do investigador ou morte, o que ocorrer primeiro.

^e Definido como o tempo desde a randomização até a data da progressão objetiva da doença intracraniana ou morte, o que ocorrer primeiro, com base no BICR usando RECIST v1.1. Especificamente, a progressão da doença intracraniana é definida como progressão de metástase cerebral ou ocorrência de nova lesão cerebral.

[‡] Em respondedores confirmados.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier da SLP em Pacientes com CPNPC Tratados Previamente por avaliação de BICR - MARIPOSA-2



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

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

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

A análise de subgrupo de SLP está resumida na Figura 8.

Figura 8: Forest Plot: Análise de subgrupo da SLP por Avaliação de BICR – Estudo MARIPOSA-2

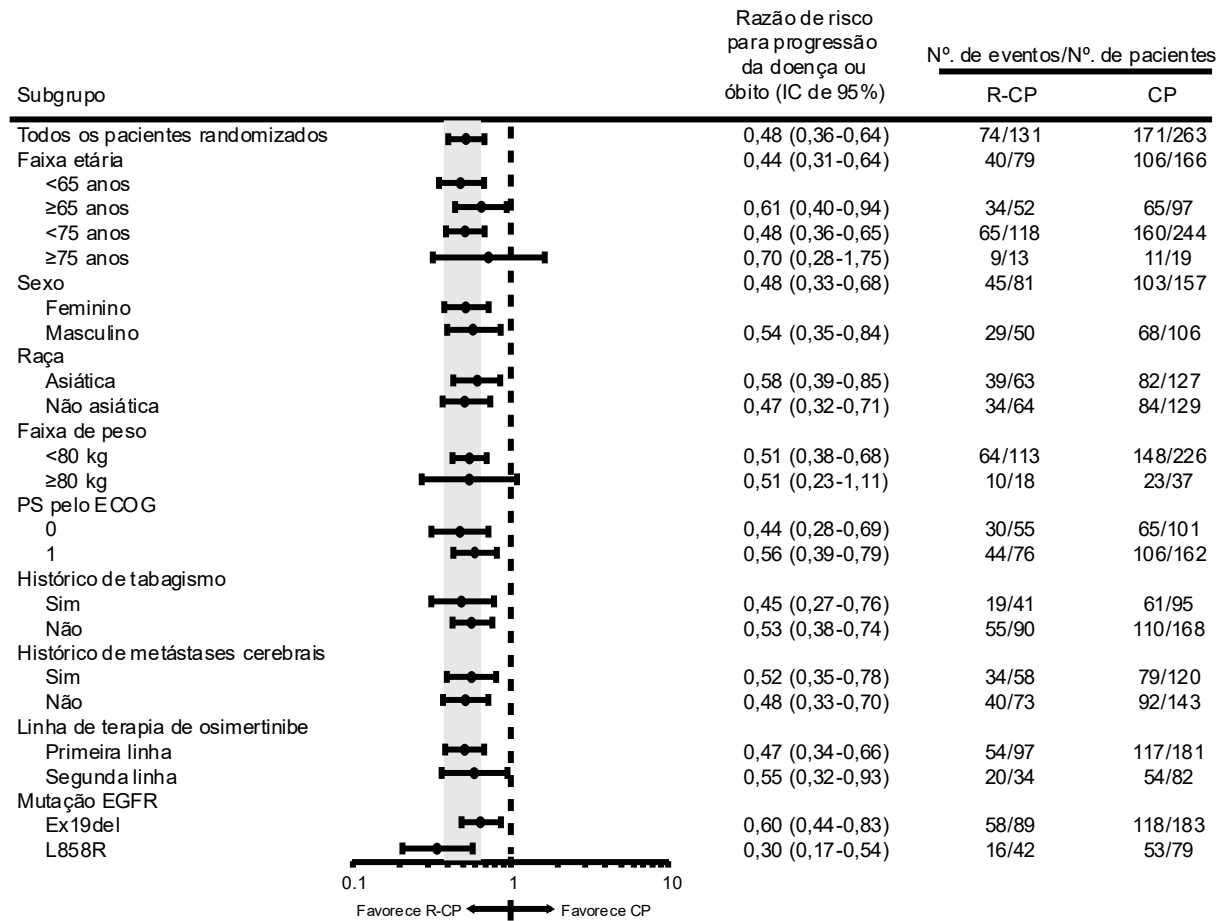
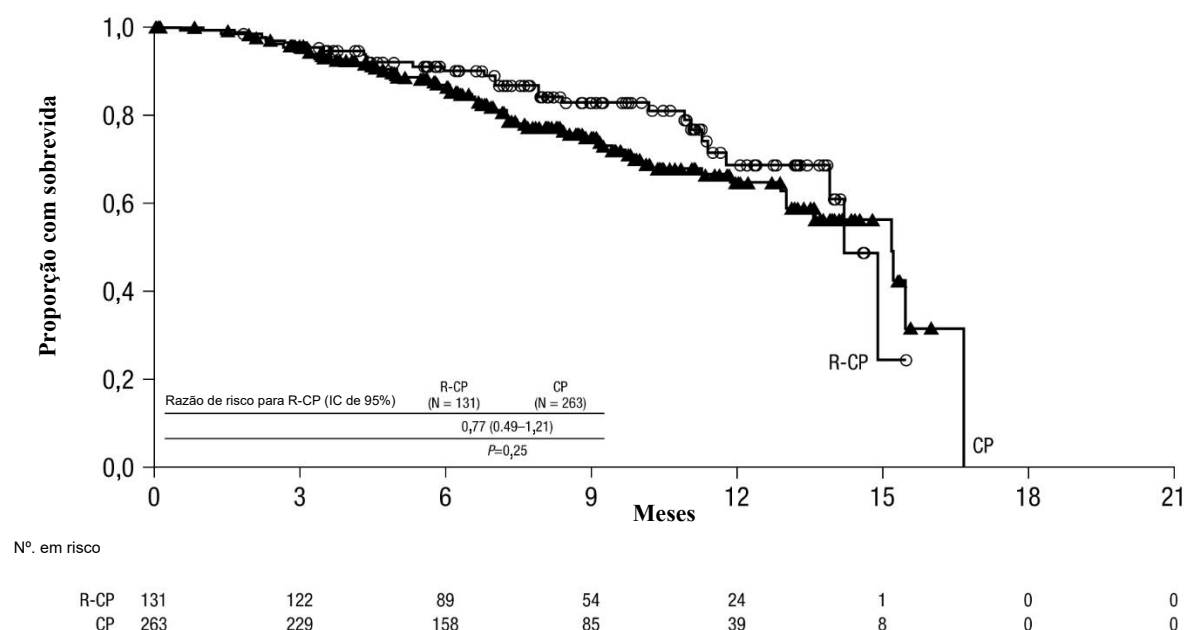


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier da SG em Pacientes com CPNPC Tratados Previamente - MARIPOSA-2

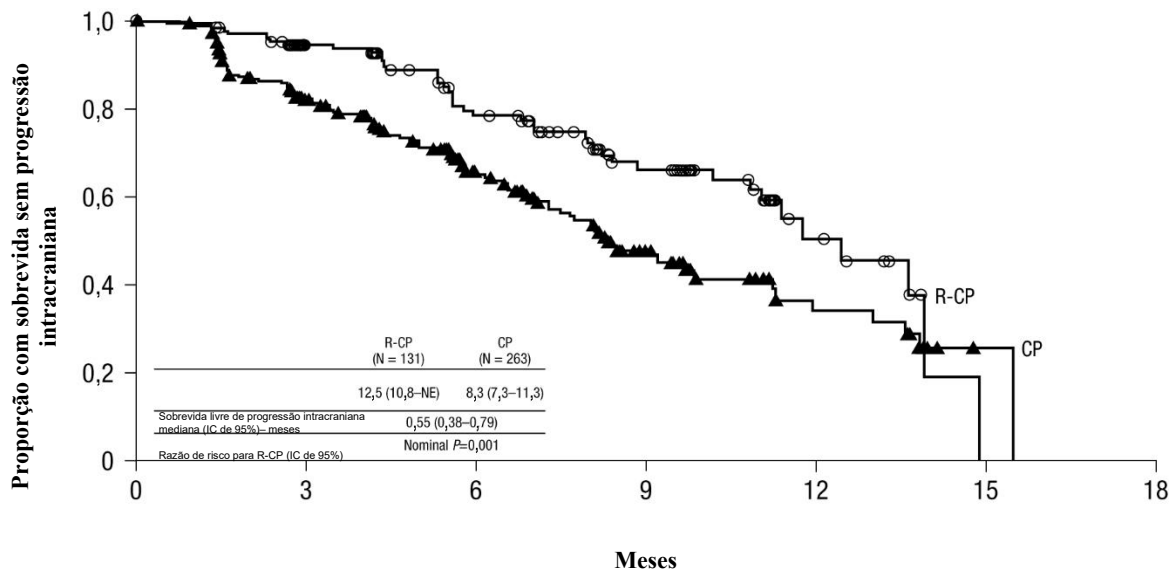


Dados de eficácia de metástases intracranianas

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

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier de SLP Intracraniana por Avaliação de BICR em Pacientes com

Metástases no SNC no Período Basal - MARIPOSA-2



Nº. em risco	R-CP	131	103	72	40	11	0	0
	CP	263	167	89	37	13	1	0

Resultados Relatados pelos Pacientes (PRO)

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

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

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

EDI1001 (CHRYSLIS) é um estudo multicêntrico, aberto, de múltiplas coortes conduzido para avaliar a segurança e a eficácia de **Rybrevant**[®] em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático. A eficácia foi avaliada em 81 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático que apresentaram mutações de inserção no éxon 20 no EGFR, conforme determinado por teste prévio ao tratamento padrão local, cuja doença apresentou progressão durante ou após quimioterapia à base de platina, e que apresentaram acompanhamento mediano de 9,7 meses. **Rybrevant**[®] foi administrado por via intravenosa a 1050 mg em pacientes < 80 kg ou 1400 mg em pacientes ≥ 80 kg

uma vez por semana durante 4 semanas, e então a cada 2 semanas, começando na Semana 5, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana foi de 62 (faixa: 42-84) anos, sendo que 9% dos pacientes ≥ 75 anos de idade; 59% eram do sexo feminino; e 49% eram asiáticos e 37% eram caucasianos. O número mediano de terapias anteriores foi de 2 (faixa: 1 a 7 terapias). No período basal, 99% apresentaram status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG) de 0 ou 1 (99%); 53% nunca fumaram; 75% apresentaram câncer em Estágio IV; e 22% tiveram tratamento anterior para metástases cerebrais. As inserções do éxon 20 foram observadas em 8 resíduos diferentes; os resíduos mais comuns foram A767 (24%), S768 (16%), D770 (11%) e N771 (11%).

Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de Eficácia para EDI1001 (CHRYSLIS)

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

^a Análise Central Independente Cega pelo RECIST v1.1.

^b Resposta confirmada.

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

^d Com base na estimativa de Kaplan-Meier.

NE = Não Estimável

Referências bibliográficas:

1. Caicun Zhou, M.D., Ph.D., et. al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med* 2023; 389:2039-2051 DOI: 10.1056/NEJMoa2306441. Nov. 2023.
2. A. Passaro, et. al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in *EGFR*-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Annals of Oncology*. Oct. 2023.
3. PARK, K.; HAURA, E.; LEIGHL, N. et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion – Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. In: *Journal of Clinical Oncology*, 2021. <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.00662>.
4. ZHOU, C.; TANG, B.C.; CHO, B. L. et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. In: *The New England Journal of Medicine*, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2306441.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

Albumina

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

Imunogenicidade

Assim como com todas as proteínas terapêuticas, há o potencial de imunogenicidade. Em ensaios clínicos de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático em monoterapia ou como parte de uma terapia combinada, 4 dos 1862 (0,2%) pacientes que foram tratados com **Rybrevant®** e avaliados quanto à presença de anticorpos antidrogas (ADA), testaram positivo para anticorpos anti-amivantamabe emergentes do tratamento. Nenhum efeito evidente da

imunogenicidade na eficácia e eventos de segurança [incluindo reações relacionadas à infusão (RRIs)] foram observados.

Propriedades Farmacocinéticas

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

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

Distribuição

O volume de distribuição ($\pm$ DP) médio de amivantamabe estimado a partir de parâmetros PK populacionais foi de $5,34 \pm 1,81$ L após a administração da dose recomendada de **Rybrevent®**.

Eliminação

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

Populações especiais

Pacientes Pediátricos (17 anos de idade ou menos)

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

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de amivantamabe com base na idade (21-88 anos).

Insuficiência renal

Nenhum efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de amivantamabe foi observado em pacientes com insuficiência renal leve ($60 \leq$ clearance de creatinina [$CrCl$] < 90 mL/min), moderada ($29 \leq CrCl < 60$ mL/min) ou grave ($15 \leq CrCl < 29$ mL/min). Os dados em pacientes com insuficiência renal grave são limitados ($n=1$), mas não há evidências que indiquem que o ajuste da dose seja necessário nesses pacientes. Não há dados disponíveis em pacientes com doença renal em estágio final ($CrCl < 15$ mL/min).

Insuficiência hepática

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

Não foi observado um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de amivantamabe com base na insuficiência hepática leve [(bilirrubina total $\leq$ LSN e AST $>$ LSN) ou (LSN $<$ bilirrubina total $\leq$ 1,5 x LSN e qualquer AST)] ou insuficiência hepática moderada (1,5 x LSN $<$ bilirrubina total $\leq$ 3 x LSN e qualquer AST). Os dados em pacientes com insuficiência hepática moderada são limitados (n=1), mas não há evidências que indiquem que o ajuste da dose seja necessário nesses pacientes. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (bilirrubina total $>$ 3 x LSN e qualquer AST).

Gênero

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

Peso

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

Informação não clínica

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

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

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

Toxicologia Reprodutiva

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações Relacionadas à Infusão

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

Rybrevent® com lazertinibe

Rybrevent® em combinação com lazertinibe pode causar reações relacionadas à infusão. Em MARIPOSA, (vide “Reações Adversas”), RRIs ocorreram em 63% dos pacientes tratados com **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe, incluindo Grau 3 em 5% e Grau 4 em 1% dos pacientes. A incidência de modificações de infusão devido a RRI foi de 54%, e RRIs levando à redução de dose de **Rybrevent®** ocorreram em 0,7% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão que levam à descontinuação permanente de **Rybrevent®** ocorreram em 4,5% dos pacientes que receberam **Rybrevent®** em combinação com lazertinibe.

Rybrevent® com carboplatina e pemetrexede

Com base na população de segurança agrupada (vide “Reações Adversas”), RRI ocorreram em 50% dos pacientes tratados com **Rybrevent®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (3,2%). A incidência de modificações na infusão devido a RRI foi de 46% e 2,8% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevent®** devido à RRI.

Rybrevent® como agente único

Em CHRYSALIS, (vide “Reações Adversas”) a RRI ocorreu em 66% dos pacientes tratados com **Rybrevent®** como agente único. Entre os pacientes que receberam tratamento na Semana 1, Dia 1, 65% apresentaram RRI, enquanto a incidência de RRI foi de 3,4% com a infusão do Dia 2, 0,4% com a infusão da Semana 2 e cumulativamente 1,1%

com infusões subsequentes. Das RRI reportadas, 97% foram de Grau 1-2, 2,2% foram de Grau 3 e 0,4% foram de Grau 4. O tempo mediano até ao início foi de 1 hora (intervalo de 0,1 a 18 horas) após o início da perfusão. A incidência de modificações na infusão devido a RRI foi de 62% e 1,3% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** devido a RRI.

Gerenciamento da RRI

Num estudo multicêntrico, aberto e de rótulo aberto, em pacientes com CPNPC, os pacientes foram administrados 8 mg de dexametasona por via oral, ambos os dois dias anteriores à primeira infusão de **Rybrevant®** e 8 mg por via oral, 60 minutos antes da infusão no dia da primeira infusão (5 doses no total), além da dexametasona intravenosa. A adição de dexametasona oral resultou numa redução da RRI para 22,5% sem grau ≥ 3 IRR no dia da infusão inicial (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Pré-medique com anti-histamínicos, antipiréticos e glicocorticoides e faça a infusão de **Rybrevant®** conforme recomendado (vide “Posologia e Modo de Usar”). Administre **Rybrevant®** por via periférica na Semana 1 e na Semana 2 para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão (vide “Posologia e Modo de Usar”).

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

Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite

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

Rybrevant® com lazertinibe

Em MARIPOSA, (vide “Reações Adversas”), DPI/pneumonite ocorreu em 3,1% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, incluindo Grau 3 em 1,0% e Grau 4 em 0,2% dos pacientes. Houve um caso fatal de DPI/pneumonite e 2,9% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** e lazertinibe devido a DPI/pneumonite (vide “Reações Adversas”).

Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede

Com base na população de segurança (“vide Reações Adversas”), DPI/pneumonite ocorreu em 2,1% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, com 1,8% dos pacientes que experimentam DPI/pneumonite de Grau 3. 2,1% descontinuaram **Rybrevant®** devido a DPI/pneumonite..

Rybrevant® como agente único

Em CHRYSALIS, (vide “Reações Adversas”), DPI/pneumonite ocorreu em 3,3% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** como agente único, com 0,7% dos pacientes apresentando DPI/pneumonite de Grau 3. Três pacientes (1%) descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** devido a DPI/pneumonite.

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

Eventos tromboembólicos Venosos (ETV) com uso concomitante de Rybrevant® e lazertinibe

Rybrevant® em combinação com lazertinibe pode causar eventos tromboembólicos venosos graves e fatais (ETVs), incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A maioria desses eventos ocorreu durante os primeiros quatro meses de terapia (vide “Reações Adversas”).

Em MARIPOSA (vide “Reações Adversas”), as ETVs ocorreram em 36% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, incluindo Grau 3 em 10% e Grau 4 em 0,5% dos pacientes. As ETVs no estudo ocorreram em 1,2% dos pacientes (n=5) enquanto recebiam terapia de anticoagulação. Houve dois casos fatais de ETV (0,5%), 9% dos pacientes tiveram ETV que levou a interrupções de dose de **Rybrevant®**, 1% dos pacientes tiveram ETV que levou a reduções de dose de **Rybrevant®**, e 3,1% dos pacientes tiveram ETV que levou à descontinuação permanente de **Rybrevant®**. O tempo médio até o início das ETV foi de 84 dias (intervalo: 6 a 777). Administre anticoagulação profilática durante os primeiros quatro meses de tratamento (vide “Posologia e Modo de Usar”). O uso de antagonistas de vitamina K não é recomendado. Monitore sinais e sintomas de eventos de ETV e trate como medicamento apropriado.

Suspenda **Rybrevant®** e lazertinibe com base na gravidade (vide “Posologia e Modo de Usar”). Uma vez iniciado o tratamento com anticoagulante, retome **Rybrevant®** e lazertinibe no mesmo nível de dose a critério do profissional de saúde (vide “Posologia e Modo de Usar”). No caso de recorrência de ETV apesar da anticoagulação terapêutica, interrompa permanentemente o **Rybrevant®**. O tratamento pode continuar com lazertinibe no mesmo nível de dose a critério do profissional de saúde (vide “Posologia e Modo de Usar”). Consulte as informações de prescrição do lazertinibe para a modificação de dosagem recomendada.

Reações Dermatológicas

Rybrevant® pode causar erupção grave na pele incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET), dermatite acneiforme, prurido e pele seca.

Rybrevant® com lazertinibe

Em MARIPOSA, (vide “Reações Adversas”), erupção cutânea ocorreu em 86% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, incluindo Grau 3 em 26% dos pacientes. O tempo médio até o início da erupção cutânea foi de 14 dias (intervalo: 1 a 556 dias). Erupção cutânea que leva a interrupções de dose de **Rybrevant®** ocorreu em 37% dos pacientes, erupção cutânea que levou a reduções de dose de **Rybrevant®** ocorreu em 23% dos pacientes, e erupção que levou à descontinuação permanente de **Rybrevant®** ocorreu em 5% dos

pacientes.

Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede

Com base na população de segurança agrupada (vide “Reações Adversas”), erupção cutânea ocorreu em 82% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (15%). Em 14% dos pacientes ocorreu erupção cutânea que levou a reduções de dose, 2,5% descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** e 3,1% descontinuaram pemetrexede.

Rybrevant® como agente único

Em CHRYSALIS, (vide “Reações Adversas”), ocorreu erupção cutânea em 74% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** como agente único, incluindo erupção cutânea de Grau 3 em 3,3% dos pacientes. O tempo médio até ao início da erupção cutânea foi de 14 dias (intervalo: 1 a 276 dias). Em 5% dos pacientes ocorreu erupção cutânea que levou à redução da dose, e **Rybrevant®** foi descontinuado permanentemente devido a erupção cutânea em 0,7% dos pacientes (vide “Reações Adversas”).

A necrólise epidérmica tóxica (NET) ocorreu em um paciente (0,3%) tratado com **Rybrevant®** como agente único. Instrua os pacientes a limitar a exposição ao sol durante e por 2 meses após o tratamento com **Rybrevant®**. Aconselhe os pacientes a usar roupas de proteção e usar protetor solar de amplo espectro UVA/UVB. O creme emoliente sem álcool é recomendado para pele seca.

Ao iniciar o tratamento com **Rybrevant®**, administrar creme emoliente isento de álcool (por exemplo, isento de isopropanol, de etanol) para reduzir o risco de reações adversas dermatológicas. Considere medidas profiláticas (por exemplo, uso de antibióticos orais) para reduzir o risco de reações adversas dermatológicas. Se ocorrerem reações cutâneas, inicie corticosteroides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Para reações de Grau 3, adicione esteroides orais e considere uma consulta dermatológica. Encaminhar prontamente os pacientes que apresentam erupção cutânea grave, aparência ou distribuição atípica ou ausência de melhora em 2 semanas a um dermatologista. Suspenda, reduza a dose ou descontinue permanentemente **Rybrevant®** com base na gravidade (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Toxicidade Ocular

Rybrevant® pode causar toxicidade ocular, incluindo ceratite, blefarite, sintomas de olho seco, hiperemia conjuntival, visão turva, alteração na acuidade visual, prurido ocular e uveíte.

Rybrevant® com lazertinibe

Em MARIPOSA (vide “Reações Adversas”), a toxicidade ocular ocorreu em 16% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, incluindo toxicidade ocular de Grau 3 ou 4 em 0,7% dos pacientes. Suspenda, reduza a dose ou descontinue permanentemente o **Rybrevant®** e continue o lazertinibe com base na gravidade (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede

Com base na população de segurança agrupada (vide “Reações Adversas”), toxicidade ocular ocorreu em 16% dos pacientes tratados com **Rybrevant**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede. Todos os eventos foram de Grau 1 ou 2.

Rybrevant[®] como agente único

Em CHRYSALIS, (vide “Reações Adversas”), ceratite ocorreu em 0,7% e uveíte ocorreu em 0,3% dos pacientes tratados com **Rybrevant**[®]. Todos os eventos foram de Grau 1-2.

Encaminhar prontamente os pacientes com sintomas oculares novos ou piores a um oftalmologista. Suspenda, reduza a dose ou descontinue permanentemente **Rybrevant**[®] com base na gravidade (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Toxicidade embriofetal

Com base em seu mecanismo de ação e achados em modelos animais, **Rybrevant**[®] pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. A administração de outras moléculas inibidoras de EGFR a animais grávidas resultou em um aumento da incidência de comprometimento do desenvolvimento embriofetal, embrioletalidade e aborto. Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo do risco potencial para o feto. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar anticoncepcionais eficazes durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrevant**[®] (vide “Gravidez e Lactação”).

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas

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

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez (Categoria C)

Resumo do Risco

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

Dados

Dados Animais

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

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

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

Lactação

Resumo do Risco

Não existem dados sobre a presença de amivantamabe no leite humano, efeitos na criança amamentada ou na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves de **Rybrevant®** em crianças amamentadas, aconselhe as mulheres a não amamentar durante o tratamento com **Rybrevant®** e por 3 meses após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Contracepção

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira de 2°C a 8°C. Não congelar. Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz.

A validade de **Rybrevent**[®] é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Após diluição:

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

Aspecto físico

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

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

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

- Administrar **Rybrevent**[®] diluído por via intravenosa de acordo com as taxas de infusão que constam nas Tabelas 6 e 7, com a dose inicial como uma infusão dividida na Semana 1, no Dia 1 e no Dia 2.

Ao considerar o uso de **Rybrevent**[®], a presença de mutações de deleção no éxon 19, substituição no éxon 21 L858R ou inserção no éxon 20 do EGFR deve ser estabelecida usando um teste validado (vide "Resultados de Eficácia").

Dosagem – Adultos (≥ 18 anos)

A cada 3 semanas

A dose recomendada de **Rybrevant**[®], quando usada em combinação com carboplatina e pemetrexede, consta na Tabela 6 (vide “Taxas de Infusão – Tabela 9”).

Tabela 6: Dose Recomendada e Esquema de Dose de 3 semanas para Rybrevant[®]

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

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

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

A cada 2 semanas

A dose recomendada de **Rybrevant**[®] em monoterapia ou em combinação com lazertinibe é fornecida na Tabela 7 (vide "Taxas de Infusão - Tabela 10").

Tabela 7: Dose Recomendada e Esquema de Dose de 2 semanas para Rybrevant®

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

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

Quando usado em combinação com lazertinibe, **Rybrevant®** deve ser administrado a qualquer momento após lazertinibe quando administrado no mesmo dia. Consulte os Estudos Clínicos e informações de prescrição do fabricante para instruções de dosagem para lazertinibe

Duração do tratamento

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

Medicamentos pré-infusão

Dois dias antes da primeira infusão:

Dexametasona oral

Durante os dois dias anteriores à infusão inicial de **Rybrevant®**, os pacientes devem receber 8 mg de dexametasona por via oral, duas vezes ao dia. No dia da infusão inicial (Semana 1, Dia 1), os pacientes devem receber 8 mg de dexametasona por via oral, uma hora antes da infusão, além de dexametasona por via intravenosa, para reduzir ainda mais o risco de IRR.

Dia da infusão:

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

Administre antieméticos conforme necessário.

Tabela 8: Pré-Medicamentos

Medicamento	Dose	Via de Administração	Janela de Dosagem Antes da Administração de Rybrevant®
Anti-histamínico*	difenidramina (25 a 50 mg) ou equivalente	IV	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Antipiréticos*	paracetamol/acetaminofeno (650 a 1000 mg) ou equivalente	IV	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Glicocorticoide[‡]	dexametasona (20 mg) ou equivalente	IV	60 a 120 minutos
Glicocorticoide⁺	dexametasona (10 mg) ou equivalente	IV	45 a 60 minutos

* Necessário em todas as doses.

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

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

Taxas de Infusão

Administre a infusão de **Rybrevant®** a cada 3 semanas por via intravenosa de acordo com as taxas de infusão na Tabela 9 e administre a infusão de **Rybrevant®** a cada 2 semanas por via intravenosa de acordo com as taxas de infusão na Tabela 10. Devido à frequência de RRI na primeira dose, a infusão via veia periférica na Semana 1 e na Semana 2 deve ser considerada para minimizar a exposição ao medicamento em caso de RRI; uma infusão por cateter de linha central pode ser administrada durante as semanas subsequentes. Recomenda-se a diluição da primeira dose o mais próximo da administração quanto possível, permitindo flexibilidade máxima no tratamento da RRI.

Tabela 9: Taxas de Infusão para Rybrevant® a cada 3 Semanas

Peso corporal menor que 80 kg			
Semana	Dose (por bolsa de 250 mL)	Taxa de Infusão Inicial	Taxa de Infusão Subsequente [‡]
Semana 1 (infusão de dose dividida)			
Dia 1 da Semana 1	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Dia 2 da Semana 1	1050 mg	33 mL/hr	50 mL/hr
Semana 2	1400 mg	65 mL/hr	
Semana 3	1400 mg	85 mL/hr	
Semana 4	1400 mg	125 mL/hr	

Semanas subsequentes**	1750 mg	125 mL/hr	
Peso corporal maior ou igual a 80 kg			
Semana	Dose (por bolsa de 250 mL)	Taxa de Infusão Inicial	Taxa de Infusão Subsequente
Semana 1 (infusão de dose dividida)			
Dia 1 da Semana 1	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Dia 2 da Semana 1	1400 mg	25 mL/hr	50 mL/hr
Semana 2	1750 mg	65 mL/hr	
Semana 3	1750 mg	85 mL/hr	
Semana 4	1750 mg	125 mL/hr	
Semanas subsequentes**	2100 mg	125 mL/hr	

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

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

Tabela 10: Taxas de Infusão para Rybrevant® a cada 2 semanas

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

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

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

Dose(s) Perdida(s)

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

Modificações da Dose

As reduções de doses recomendadas na presença de reações adversas (veja Tabela 12) estão listadas na Tabela 11.

Tabela 11: Reduções de Dose de Rybrevant® quanto a Reações Adversas

Dose na qual a reação adversa ocorreu	1ª Redução da Dose	2ª Redução da Dose	3ª Modificação da Dose
1050 mg	700 mg	350 mg	Descontinue Rybrevant®
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

As modificações de dose recomendadas na presença de reações adversas estão dispostas na Tabela 12.

Tabela 12: Modificações de Dose de Rybrevant® quanto a Reações Adversas

Reações Adversas	Gravidade	Modificação da Dose
Reações Relacionadas à Infusão (RRI) (vide “Advertências e Precauções”)	Grau 1 a 3	- Interromper infusão no primeiro sinal de RRI. - Medicação suporte adicional (por exemplo glicocorticoides, anti-histamínicos, antipiréticos e antieméticos adicionais) devem ser administrados conforme indicado clinicamente. - Mediante resolução dos sintomas, reiniciar a infusão em 50% da antiga taxa de infusão. - Se não houver nenhum sintoma adicional, a taxa de infusão pode ser aumentada conforme a taxa de infusão recomendada (vide Tabela 9 e 10). - Pré-medicamentos devem ser administrados antes da próxima dose.

	Grau 3 recorrente ou Grau 4	Descontinue permanentemente
Doença Pulmonar Intersticial / Pneumonite (vide “Advertências e Precauções”)	DPI/pneumonite suspeita	Suspenda temporariamente
	DPI/pneumonite confirmada	Descontinue permanentemente
Eventos tromboembólicos venosos (ETV) (Aplica-se à combinação com lazertinibe, vide “Advertências e Precauções”)	Eventos com instabilidade clínica (por exemplo, insuficiência respiratória ou disfunção cardíaca)	Suspenda Rybrevant® e lazertinibe até que o paciente esteja clinicamente estável. Depois disso, ambos os medicamentos podem ser retomados na mesma dose, a critério do médico responsável pelo tratamento.
	ETV recorrente apesar do nível terapêutico de anticoagulação	Descontinue permanentemente Rybrevant® ou lazertinibe. O tratamento pode continuar com Rybrevant® ou lazertinibe, mas não ambos, a critério do médico responsável pelo tratamento.
Reações na Pele e nas Unhas (vide “Advertências e Precauções”)	Grau 1	- Cuidados de suporte devem ser iniciados. - Reavaliar após 2 semanas.
	Grau 2	- Cuidados de suporte devem ser iniciados. - Se não houver melhora após 2 semanas, considere redução da dose (vide Tabela 11).
	Grau 3	- Cuidados de suporte devem ser iniciados. - Suspenda temporariamente até a melhora da reação adversa para ≤ Grau 2. - Reinicie em dose reduzida (vide Tabela 11).
	Grau 4 (incluindo condições graves de pele bolhosa, com bolhas ou esfoliação da pele)	Descontinue permanentemente
Outras Reações Adversas (vide “Reações Adversas”)	Grau 3	- Suspenda temporariamente até a melhora da reação adversa para ≤ Grau 1 ou linha de base. - Reinicie na mesma dose se a

		recuperação ocorreu dentro de 1 semana. • Reinicie em dose reduzida (vide Tabela 11) se a recuperação ocorreu após 1 semana. • Considere descontinuar permanentemente se a recuperação não aconteceu dentro de 4 semanas.
	Grau 4	• Suspenda temporariamente até a melhora da reação adversa para $\leq$ Grau 1 ou linha de base. • Reinicie em dose reduzida (vide Tabela 11) se recuperação ocorreu dentro de 4 semanas. • Considere descontinuar permanentemente se a recuperação não ocorreu dentro de 4 semanas.

Populações especiais

Pacientes Pediátricos (17 anos de idade e mais novos)

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

Idosos (65 anos de idade ou mais)

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais de amivantamabe em pacientes com insuficiência hepática. Com base em

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

Administração

Preparação para Administração

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

1. Determine a dose necessária e o número de frascos-ampola de **Rybrevant**[®] necessários com base no peso do paciente no período basal (vide "Dosagem"). Cada frasco-ampola de **Rybrevant**[®] contém 350 mg de amivantamabe.
2. Verifique se a solução de **Rybrevant**[®] está incolor a amarela pálida. Não o use se houver descoloração ou houver presença de partículas visíveis.
3. Retire e então descarte um volume de solução de dextrose [glicose] a 5% ou de solução de cloreto de sódio a 0,9% da bolsa de infusão de 250 mL igual ao volume de **Rybrevant**[®] a ser incluída (ou seja, descarte 7 mL de diluente da bolsa de infusão para cada frasco-ampola de **Rybrevant**[®]). As bolsas de infusão devem ser feitas de policloreto de vinila (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) ou mistura de poliolefina (PP+PE).
4. Retire 7 mL de **Rybrevant**[®] de cada frasco-ampola e adicione à bolsa de infusão. O volume final na bolsa de infusão deve ser de 250 mL. Cada frasco-ampola contém um excedente de 0,5 mL para garantir um volume extraível suficiente. Descarte qualquer porção não usada restante no frasco-ampola.
5. Inverta a bolsa levemente para misturar a solução. Não agite.
6. Inspeção a solução diluída visualmente antes da administração. Não use se descoloração ou partículas visíveis forem observadas.
7. Soluções diluídas devem ser administradas dentro do período de 10 horas (incluindo o tempo de infusão) em temperatura ambiente (15°C a 25°C) e em iluminação ambiente.

Administração

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

descartada de acordo com as exigências locais.

Recomenda-se aquisição de uma agulha de calibre 40 x 1,2 mm para a administração intravenosa de Rybrevant®.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

- Reações Relacionadas à Infusão (vide “Advertências e Precauções”)
- Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite (vide “Advertências e Precauções”)
- Eventos tromboembólicos venosos (vide “Advertências e Precauções”)
- Reações Adversas Dermatológicas (vide “Advertências e Precauções”)
- Toxicidade Ocular (vide “Advertências e Precauções”)

Experiência dos Estudos Clínicos

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

Rybrevant® em combinação com lazertinibe

Os dados descritos em Advertências e Precauções refletem a exposição ao **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe no estudo MARIPOSA em 421 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático não tratado anteriormente cujos tumores têm mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR (vide “Resultados de Eficácia”). Os pacientes receberam **Rybrevant®** por via intravenosa na dose de 1050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1400 mg (para pacientes com ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 2 semanas a partir da Semana 5 em combinação com lazertinibe, 240 mg por via oral uma vez por dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 421 pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, 73% foram expostos por 6 meses ou mais e 59% foram expostos por mais de um ano. As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, edema, dor musculoesquelética, estomatite, ETV, parestesia, fadiga, diarreia, constipação, COVID-19, pele seca, hemorragia, diminuição do apetite, prurido e náuseas. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns (≥ 2%) foram

diminuição da albumina, aumento da alanina aminotransferase (ALT), diminuição de sódio, diminuição da hemoglobina, aumento de aspartato aminotransferase (AST), aumento de gama glutamil transferase (GGT) e aumento de magnésio.

Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede

A população de segurança agrupada descrita em “Advertências e Precauções” também refletem a exposição ao **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede em 281 pacientes em dois estudos:

- MARIPOSA-2 (vide “Resultados de Eficácia”) em 130 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, previamente tratados, com mutações de deleção no éxon 19 do EGFR ou de substituição L858R no éxon 21, cuja doença progrediu durante ou após o tratamento com osimertinibe.
- PAPILLON (vide “Resultados de Eficácia”) em 151 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, sem tratamento prévio, com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR.

Os pacientes receberam **Rybrevant®** por via intravenosa na dose de 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) começando na Semana 7 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva AUC 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede na dose de 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 281 pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, 65% foram expostos por 6 meses ou mais e 24% foram expostos por mais de um ano. Na população de segurança, as reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, fadiga, náusea, estomatite, constipação, edema, diminuição do apetite, dor musculoesquelética, vômito, COVID-19. As anormalidades laboratoriais Grau 3 a 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição de neutrófilos, diminuição de leucócitos, diminuição de plaquetas, diminuição de hemoglobina, diminuição de potássio, diminuição de sódio, aumento da alanina aminotransferase, aumento gama-glutamil transferase e diminuição da albumina.

Rybrevant® como agente único

Os dados em “Advertências e Precauções” também refletem a exposição ao **Rybrevant®** como agente único no estudo CHRYSALIS (vide “Resultados de Eficácia”) em 302 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático. Os pacientes receberam **Rybrevant®** na dose de 1050 mg (para peso corporal basal do paciente < 80 kg) ou 1400 mg (para peso corporal basal do paciente ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre 302 pacientes que receberam **Rybrevant®** como agente único, 36% foram expostos por 6 meses ou mais e 12% foram expostos por mais de um ano. Na população de segurança, as reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, reação relacionada à infusão, paroníquia, dor musculoesquelética, dispneia, náusea, edema, tosse, fadiga, estomatite, constipação, vômito e prurido. As anormalidades laboratoriais Grau 3 a 4 mais comuns (≥ 2%) foram aumento da gama glutamil transferase, diminuição do sódio, diminuição do potássio e aumento da fosfatase alcalina.

Tratamento de primeira linha de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao **Rybrevant**[®] em combinação com lazertinibe em 421 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático não tratado anteriormente cujos tumores têm mutações de deleções no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR no MARIPOSA (vide “Resultados de Eficácia”). Os pacientes receberam **Rybrevant**[®] por via intravenosa na dose de 1050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1400 mg (para pacientes com ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 2 semanas a partir da Semana 5 em combinação com lazertinibe, 240 mg por via oral uma vez por dia. Entre os 421 pacientes que receberam **Rybrevant**[®] em combinação com lazertinibe, 73% foram expostos ao **Rybrevant**[®] por ≥ 6 meses e 59% foram expostos a **Rybrevant**[®] por > 1 ano.

A idade média dos pacientes que receberam **Rybrevant**[®] em combinação com lazertinibe foi de 64 anos (25 a 88); 64% eram do sexo feminino; 59% eram asiáticos, 38% eram brancos, 1,7% eram indígenas americanos ou nativos do Alasca, 0,7% eram negros ou afro-americanos, 1% eram de raças desconhecidas ou outras e 13% eram hispânicos ou latinos, 67% tinham o *Performance status* (PS) do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1, 33% tinham ECOG PS de 0, 60% tinham deleções no éxon 19 do EGFR e 40% tinham mutações de substituição L858R no éxon 21 do EGFR.

Reações adversas graves ocorreram em 49% dos pacientes que receberam **Rybrevant**[®] em combinação com lazertinibe. Reações adversas graves que ocorrem em ≥ 2% dos pacientes incluíram ETV (11%), pneumonia (4%), erupção cutânea e DPI/pneumonite (2,9% cada), COVID-19 (2,4%), derrame pleural e reação relacionada à infusão (2,1% cada). Reações adversas fatais ocorreram em 7% dos pacientes que receberam **Rybrevant**[®] em combinação com lazertinibe devido à morte não especificada de outro modo (1,2%); sepse e insuficiência respiratória (1% cada); pneumonia, infarto do miocárdio e morte súbita (0,7% cada); infarto cerebral, embolia pulmonar (EP) e infecção pela COVID-19 (0,5% cada); e DPI/pneumonite, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e parada cardiorrespiratória (0,2% cada).

A descontinuação permanente de **Rybrevant**[®] devido a uma reação adversa ocorreu em 34% dos pacientes. As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente em ≥ 1% dos pacientes incluíram erupção cutânea, reações relacionadas à infusão, toxicidade ungueal, ETV, DPI/pneumonite, pneumonia, edema, hipoalbuminemia, fadiga, parestesia e dispneia.

Interrupção da dose de **Rybrevant**[®] devido a uma reação adversa ocorreu em 88% dos pacientes. As reações adversas que demandaram interrupção da dose em ≥ 5% dos pacientes foram reações relacionadas à infusão, erupção cutânea, toxicidade ungueal, COVID-19, ETV, aumento de ALT, edema e hipoalbuminemia.

Reduções de dose de **Rybrevant**[®] devido a uma reação adversa ocorreu em 46% dos pacientes. As reações adversas que demandaram reduções de dose em ≥ 5% dos pacientes foram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, dor musculoesquelética, estomatite, edema, ETV, parestesia, fadiga, diarreia, constipação, COVID-19, hemorragia,

pele seca, diminuição do apetite, prurido e náuseas. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram diminuição da albumina, diminuição do sódio, aumento da ALT, diminuição do potássio, diminuição da hemoglobina, aumento de AST, aumento de GGT e aumento de magnésio.

A Tabela 13 resume as reações adversas ($\geq 10\%$) em MARIPOSA.

Tabela 13: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 em MARIPOSA

Reações Adversas	Rybrevant® em combinação com lazertinibe (N=421)		osimertinibe (N=428)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Erupção cutânea*	86	26	48	1,2
Toxicidade ungueal*	71	11	34	0,7
Pele seca*	25	1	18	0,2
Prurido	24	0,5	17	0,2
Lesões, envenenamento e distúrbios durante a administração				
Reação relacionada à infusão ⁺	63	6	0	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor musculoesquelética*	47	2,1	39	1,9
Distúrbios gastrointestinais				
Estomatite*	43	2,4	27	0,5
Diarreia*	31	2,6	45	0,9
Constipação	29	0	13	0
Nausea	21	1,2	14	0,2
Vômito	12	0,5	5	0
Dor abdominal*	11	0	10	0
Hemorroidas	10	0,2	2,1	0,2
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Edema*	43	2,6	8	0
Fadiga*	32	3,8	20	1,9
Pirexia	12	0	9	0
Distúrbios vasculares				
Tromboembolismo venoso*	36	11	8	2,8
Hemorragia*	25	1	13	1,2
Distúrbios do sistema nervoso				
Parestesia*	35	1,7	10	0,2
Tontura*	14	0	10	0
Dor de cabeça*	13	0,2	13	0

Infecções e infestações				
COVID-19	26	1,7	24	1,4
Conjuntivite	11	0,2	1,6	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Diminuição do apetite	24	1	18	1,4
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse*	19	0	23	0
Dispneia*	14	1,7	17	3,5
Distúrbios oculares				
Toxicidade ocular*	16	0,7	7	0
Transtornos psiquiátricos				
Insônia	10	0	11	0

* Termos agrupados

+ Aplicável apenas para **Rybrevant®**

As reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe incluíram úlcera de pele e DPI/pneumonite.

A Tabela 14 resume as anormalidades laboratoriais em MARIPOSA.

Tabela 14: Anormalidades laboratoriais selecionadas ($\geq 20\%$) que pioraram a partir da linha de base em pacientes com CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR em MARIPOSA+

Anormalidades Laboratoriais	Rybrevant® em combinação com lazertinib (N=421)		osimertinibe (N=428)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Química				
Diminuição da albumina	89	8	22	0,2
Aumento de alanina aminotransferase	65	7	29	2,6
Aumento de aspartato aminotransferase	52	3,8	36	1,9
Aumento da fosfatase alcalina	45	0,5	15	0,5
Diminuição do cálcio (corrigido)	41	1,4	27	0,7
Aumento de gama glutamil transferase	39	2,6	24	1,9
Diminuição de sódio	38	7	35	5
Diminuição de potássio	30	5	15	1,2
Aumento da creatinina	26	0,7	35	0,7
Diminuição do magnésio	25	0,7	10	0,2
Aumento de magnésio	12	2,6	20	4,8
Hematologia				
Diminuição da contagem de plaquetas	52	0,7	57	1,4
Diminuição de hemoglobina	47	3,8	56	1,9
Diminuição de leucócitos	38	1,0	66	0,7
Diminuição de neutrófilos	15	1,4	33	1,4

+ O denominador usado para calcular a taxa é o número de pacientes com um valor de linha de base e pelo menos um valor pós-tratamento para o teste de laboratório específico.

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

Os dados de segurança descritos abaixo refletem que a exposição ao **Rybrevant**[®] em combinação com a carboplatina e pemetrexede foi avaliada no estudo MARIPOSA- 2 (vide “Resultados de Eficácia”). Os pacientes elegíveis tinham CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de deleção no éxon 19 do EGFR ou de substituição L858R no éxon 21 com doença progressiva durante ou após o tratamento com osimertinibe.

Pacientes com metástases intracranianas assintomáticas ou previamente tratadas e estáveis foram elegíveis. Os pacientes receberam **Rybrevant**[®], por via intravenosa 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, e então a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) a partir da Semana 7 até progressão ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva AUC 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede a 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os pacientes que receberam **Rybrevant**[®], 52% foram expostos por 6 meses ou mais e 7% foram expostos por mais de um ano. A duração mediana do tratamento foi de 6,3 meses (faixa: 0 a 14,7 meses).

A idade mediana foi de 62 anos (faixa: 36 a 84 anos de idade); 62% eram do sexo feminino; 48% eram asiáticos e 46% eram caucasianos; 2,3% negros ou afro-americanos; 1,5% raça não declarada; 1,5% raça desconhecida; 0,8% nativo do Alasca; 7% eram hispânicos ou latinos; e 87% apresentavam peso corporal basal < 80 kg.

Ocorreram reações adversas graves em 32% dos pacientes que receberam **Rybrevant**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede.

As reações adversas graves em > 2% dos pacientes incluíram dispneia (3,1%), trombocitopenia (3,1%), sepse (2,3%) e embolia pulmonar (2,3%). Ocorreram reações adversas fatais em 2,3% dos pacientes que receberam **Rybrevant**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede; estes incluíram insuficiência respiratória, sepse e fibrilação ventricular (0,8% cada).

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

As reações adversas mais comuns ≥ 20% foram erupção cutânea, reações relacionadas à infusão, fadiga, toxicidade ungueal, náusea, constipação, edema, estomatite, apetite reduzido, dor musculoesquelética, COVID-19 e vômito.

A descontinuação permanente de **Rybrevant**[®] devido a reações adversas ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento em ≥ 5% dos pacientes foram reações relacionadas à infusão.

A Tabela 15 resume as reações adversas em MARIPOSA-2.

Tabela 15: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em Pacientes Tratados Previamente com CPNPC com Mutações de Deleção no Éxon 19 ou de Substituição L858R no Éxon 21 do EGFR Tratados com Rybrevant® em Combinação com carboplatina e pemetrexede no MARIPOSA-2

Reações Adversas	Rybrevant®+ carboplatina + pemetrexede (N=130)		carboplatina + pemetrexede (N=243)	
	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Erupção cutânea*	72	11	12	0
Toxicidade ungueal*	45	2,3	0,4	0
Prurido	15	0	7,0	0
Pele seca*	15	0	2,5	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Reação relacionada à infusão	59	5,4	0,4	0
Fadiga*	51	3,8	35	3,7
Edema*	36	1,5	11	0,4
Pirexia	12	0	10	0
Distúrbios gastrointestinais				
Náusea	45	0,8	37	0,8
Constipação	39	0,8	30	0
Estomatite*	35	2,3	11	0
Vômito	25	0,8	17	0,4
Diarreia	15	1,5	7	0,8
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Apetite reduzido	31	0	21	1,2
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor musculoesquelética*	30	3,1	19	0,8
Infecções e Infestações				
COVID-19	21	1,5	10	0
Distúrbios oculares				
Toxicidade ocular*	17	0	3,7	0
Distúrbios vasculares				
Hemorragia*	14	0,8	4,9	0
Tromboembolismo venoso* (TEV)	10	2,3	4,5	2,8
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse*	14	0	16	0,4
Dispneia*	13	1,5	8	1,2

* Termo agrupado

Reações adversas clinicamente relevantes em $< 10\%$ dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede incluem: dor abdominal, hemorroidas, tontura, comprometimento visual, tricomelia, ceratite, doença pulmonar intersticial e úlcera de pele.

A Tabela 16 resume as anormalidades laboratoriais do MARIPOSA-2.

Tabela 16: Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas ($\geq 20\%$) que se Agravaram desde o Período Basal em pacientes com CPNPC com Mutações de Deleção no Éxon 19 ou de Substituição L858R no Éxon 21 do EGFR

Tratados com Rybrevant® em Combinação com carboplatina e pemetrexede no MARIPOSA-2

Anormalidade Laboratorial	Rybrevant® + carboplatina + pemetrexede (N=130)		carboplatina + pemetrexede (N=243)	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Hematologia				
Diminuição de leucócitos	91	42	85	19
Diminuição da contagem de neutrófilos	74	49	64	25
Diminuição da contagem de plaquetas	74	17	58	9
Diminuição de hemoglobina	71	12	77	9
Diminuição da contagem de linfócitos	69	28	58	18
Bioquímica				
Diminuição de albumina	73	3,8	26	0,4
Diminuição de sódio	49	11	30	6
Aumento de aspartato aminotransferase	47	0,8	52	0,9
Aumento de fosfatase alcalina	42	0	29	0,4
Aumento de alanina aminotransferase	39	3,9	56	6
Diminuição de magnésio	38	0,8	17	0,4
Diminuição de potássio	37	11	12	3,4
Aumento de Gama glutamil transferase	30	3,1	41	1,3
Diminuição de cálcio (corrigido)	25	0	11	0,9

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

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

A idade média foi de 61 anos (faixa: 27 a 86 anos); 56% eram do sexo feminino; 64% eram asiáticos, 32% eram caucasianos, 1,3% eram negros ou afro americanos e a raça não foi reportada em 1,3% dos pacientes; 89% não eram hispânicos ou latinos; 86% apresentavam peso corporal basal < 80 kg.

Reações adversas graves ocorreram em 37% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede. As reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea, pneumonia, doença pulmonar intersticial (DPI), embolismo pulmonar, vômito e COVID-19. Reações adversas fatais

ocorreram em 7 pacientes (4,6%) devido a pneumonia, acidente vascular cerebral, parada cardiorrespiratória, COVID-19, sepse e morte não especificada.

Descontinuação permanente de **Rybrevent®** devido a uma reação adversa ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de **Rybrevent®** em $\geq 1\%$ dos pacientes foram erupção cutânea e doença intersticial pulmonar (DPI).

Interrupções de dose de **Rybrevent®** devido a uma reação adversa ocorreram em 64% dos pacientes. As reações relacionadas à infusão (RRI) que demandaram interrupções da infusão ocorreram em 38% dos pacientes. As reações adversas que demandaram interrupção da dose em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

Reduções de dose de **Rybrevent®** devido a uma reação adversa ocorreram em 36% dos pacientes. As reações adversas que demandaram reduções de dose em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, estomatite, reações relacionadas à infusão, fadiga, edema, constipação, diminuição do apetite, náusea, COVID-19, diarreia e vômito. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram diminuição da albumina, aumento da alanina aminotransferase, aumento da gama glutamil transferase, diminuição do sódio, diminuição do potássio, diminuição do magnésio e diminuição dos glóbulos brancos, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e linfócitos.

Na Tabela 17 estão resumidas as reações adversas no estudo PAPILLON.

Tabela 17: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com CPNPC metastático com mutações de inserção no éxon 20 que receberam Rybrevent® em combinação com carboplatina e pemetrexede no estudo PAPILLON

Reação adversa ¹	Rybrevent® em combinação com carboplatina e pemetrexede (N=151)		carboplatina e pemetrexede (N=155)	
	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos				
Erupção cutânea ²	90	19	19	0
Toxicidade ungueal ²	62	7	3	0
Pele seca ²	17	0	6	0
Distúrbios gastrointestinais				
Estomatite ²	43	4	11	0
Constipação	40	0	30	0,7
Náusea	36	0,7	42	0
Vômito	21	3,3	19	0,7
Diarreia	21	3	13	1,3
Hemorroidas	12	1	1,3	0
Dor abdominal ²	11	0,7	8	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Reação relacionada à infusão	42	1,3	1,3	0
Edema ²	40	1,3	19	0

Fadiga ²	42	6	45	3,9
Pirexia ²	17	0	6	0
Distúrbios de metabolismo e nutrição				
Diminuição do apetite	36	2,6	28	1,3
Infecções e infestações				
COVID-19	24	2	14	0,6
Pneumonia ²	13	5	6	1,9
Distúrbios vasculares				
Hemorragia ²	18	0,7	11	1,9
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse ²	17	0	16	0
Dispneia ²	11	1,3	16	3,2
Investigações				
Perda de peso	14	0,7	8	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura ²	11	0	12	0
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	11	0	13	0

¹ Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

² Termo agrupado

As reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede incluíram embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, úlcera de pele, conjuntivite e doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite.

Na Tabela 18 estão resumidas as anormalidades laboratoriais no estudo PAPILLON.

Tabela 18: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥ 20%) que pioraram desde o início em pacientes com CPNPC metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR que receberam Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede no estudo PAPILLON

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

Aumento de gama glutamil transferase	38	4	43	4
Diminuição de cálcio (corrigida)	27	1	18	1

¹ Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

² O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 113 a 150 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

³ O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 119 a 154 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

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

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

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

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

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

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

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

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

A Tabela 19 resume as reações adversas no estudo CHRYSLIS.

Tabela 19: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com CPNPC com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia à base de platina e que receberam Rybrevant® no estudo CHRYSLIS

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

*Termos agrupados¹ Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

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

A Tabela 20 resume as anormalidades laboratoriais no estudo CHRYSALIS.

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

Anormalidades Laboratoriais	Rybrevant ^{®+} (N=129)
-----------------------------	------------------------------------

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

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

Experiência pós-marketing

As seguintes reações adversas associadas ao uso de **Rybrevant®** foram identificadas em estudos clínicos ou relatórios de pós-comercialização. Como algumas dessas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição a medicamentos.

Distúrbios do sistema imunitário: Reações relacionadas com a infusão, incluindo reações anafiláticas/anafiláticas

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

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

Tratamento

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1236.3436

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Produzido por:

Cilag AG - Schaffhausen – Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos – Brasil

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

**Innovative Medicine
InfoCenter**

InfocenterBR@its.jnj.com
0800 701 1851

® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/07/2026.



CCDS 2503

USPI 2511

VPS TV 15.0

	HISTÓRICO DE BULAS										Johnson & Johnson Innovative Medicine
	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
Rybrevant (amivantamabe)	23/09/2021	3764107/219	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão inicial de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	12/02/2021	061047421-6	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	20/09/2021	Bula Inicial	VP TV 1.0 VPS TV 1.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	23/12/2021	8454231/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/12/2021	8454231/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/12/2021	VP: 6 VPS: 8	VP TV 2.0 VPS TV 2.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	10/10/2023	1078359/23-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/01/2023	0072645/23-1	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado	02/10/2023	VP: 5 e Dizeres Legais VPS: 7 e Dizeres Legais	VP TV 3.0 VPS TV 3.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	21/12/2023	1454251/23-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2022	4989230/22-4	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	11/12/2023	VP: - VPS: 2, 3, 8	VP TV 4.0 VPS TV 4.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	14/03/2024	0321559/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/10/2023	1050607/23-1	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	11/03/2024	VP: 1, 4, 6, 8 VPS: 1, 2, 3, 5, 8, 9	VP TV 5.0 VPS TV 5.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	10/04/2024	454767/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2023	1451404/23-4	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	08/04/2024	VP: 1, 4, 8 VPS: 1, 2, 3, 5, 8, 9	VP TV 6.0 VPS TV 6.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	02/05/2024	0582215/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/05/2024	0582215/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/05/2024	VP: 4, 8 VPS: 5, 9	VP TV 7.0 VPS TV 7.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	28/06/2024	0884164/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/06/2024	0884164/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/06/2024	VP: 4, 5, Dizeres Legais VPS: 5, 7, Dizeres Legais	VP TV 8.0 VPS TV 8.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	24/10/2024	146644/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2024	146644/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/24	VP: 4 e 8 VPS: 2, 3, 5 e 9	VP TV 9.0 VPS TV 9.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	19/11/2024	1586623/24-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	30/01/2024	0114806/24-1	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado	21/10/24	VP: 5 VPS: 7	VP TV 10.0 VPS TV 10.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	07/02/2025	0175752/25-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/01/2024	0105919/24-0	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	20/1/25	VP: 1, 4, 6, 8, Dizeres Legais VPS: 1, 2, 3, 5, 8, 9, Dizeres Legais	VP TV 11.0 VPS TV 11.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	09/04/2025	0491351/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	09/04/2025	0491351/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	09/04/2025	VP: 4 e 8 VPS: 2, 5, 8 e 9	VP TV 12.0 VPS TV 12.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	14/10/2025	1375070/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2024 21/02/2025 04/04/2025	1709222/24-1 0249815/25-4 0465589/25-3	80. Exclusão ou alteração de informações de segurança. 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança. 77C. AMPLIAÇÃO DE USO	15/09/2025 15/09/2025 13/10/2025	VP: 1, 4, 6 e 8 VPS: 1, 5, 8 e 9	VP TV 13.0 VPS TV 13.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	28/11/2025	1543930/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2025	1543930/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2025	VP: 8 VPS: 9	VP TV 14.0 VPS TV 14.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	
Rybrevant (amivantamabe)	xx/xx/xxxx	xxxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	17/04/2025	0528708/25-1	11971 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 78. Coadministração com medicamento biológico ou sintético	20/07/2026	VP: 4 e 6 VPS: 5 e 8	VP TV 15.0 VPS TV 15.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML	

RYBREVANT[®] SC (amivantamabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

1600 mg/10 mL

2240 mg/14 mL

2400 mg/15 mL

3520 mg/22 mL

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Rybrevant® SC
amivantamabe

solução injetável

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 160 mg/mL de amivantamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 10 mL.

Solução injetável de 160 mg/mL de amivantamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 14 mL.

Solução injetável de 160 mg/mL de amivantamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 15 mL.

Solução injetável de 160 mg/mL de amivantamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 22 mL.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1600 mg de amivantamabe em 10 mL de solução (160 mg/mL).

Cada frasco-ampola contém 2240 mg de amivantamabe em 14 mL de solução (160 mg/mL).

Cada frasco-ampola contém 2400 mg de amivantamabe em 15 mL de solução (160 mg/mL).

Cada frasco-ampola contém 3520 mg de amivantamabe em 22 mL de solução (160 mg/mL).

Excipientes: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose, polissorbato 80, levometionina, edetato dissódico di-hidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Rybrevant® SC é indicado:

- em combinação com lazertinibe para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

- em combinação com carboplatina e pemetrexede, para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).
- em combinação com carboplatina e pemetrexede, para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com um inibidor de tirosina quinase (EGFR TKI).
- como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 ativadoras do EGFR, cuja doença apresentou progressão durante ou após quimioterapia à base de platina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Experiência clínica de Rybrevant® SC

Tratamento de primeira linha de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR - em combinação com lazertinibe

NSC2002 (PALOMA-2) é um estudo de fase 2, aberto, de coorte paralela, que examinou a eficácia, segurança e farmacocinética de **Rybrevant® SC** em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação do EGFR.

Doses a cada 4 semanas

A Coorte 5 avaliou o **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe como tratamento de primeira linha em pacientes com deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição do éxon 21 L858R, conforme identificado por testes locais.

Os pacientes receberam o **Rybrevant® SC** administrado por via subcutânea em doses de 1600 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2240 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois 3520 mg (para pacientes < 80 kg) ou 4640 mg (para pacientes ≥ 80 kg) a cada 4 semanas a partir da semana 5 até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O lazertinibe foi administrado em 240 mg por via oral uma vez ao dia. Entre os 77 pacientes que foram incluídos no estudo, a idade mediana foi de 63 anos (variação: 31 a 80), com 48% dos pacientes com 65 anos ou mais; 68% eram mulheres; e 62% eram asiáticos e 35% eram brancos. O status de desempenho ECOG na linha de base foi 0 (32%) ou 1 (68%); 68% nunca fumaram; 43% tiveram metástases cerebrais anteriores; e 84% tinham câncer em Estágio IV no diagnóstico inicial. Em relação ao status da mutação do EGFR, 60% eram deleções do éxon 19 e 40% eram mutações de substituição do éxon 21 L858R. A população de eficácia

incluiu 77 pacientes e a duração mediana do seguimento foi de 6,5 meses. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados de eficácia para NSC2002 (PALOMA-2) Coorte 5

	Rybrevant® SC + lazertinibe (N=77)
Taxa de Resposta Objetiva^a (TRO; IC de 95%)	79% (69%; 88%)
Resposta completa (RC)	0
Resposta parcial (RP)	79%

^a Avaliação do pesquisador
CI = Intervalo de Confiança.

A taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada pelos investigadores foi geralmente consistente entre os subgrupos clinicamente relevantes pré-especificados, incluindo idade, sexo, raça, peso, tipo de mutação, status de desempenho ECOG na linha de base, histórico de tabagismo e histórico de metástase cerebral. Os resultados da análise da TRO com base na revisão central independente (ICR) foram consistentes com os resultados da TRO com base na avaliação do investigador. Para a TRO avaliada pela ICR, 64 dos 77 pacientes nas coortes 5 atingiram PR confirmada e 0 atingiram CR confirmada, resultando em uma TRO de 83% (IC 95%: 73%, 91%). Para a melhor resposta global (confirmada e não confirmada), 64 dos 77 pacientes nas coortes 5 atingiram PR e 3 atingiram CR, resultando em uma TRO de 87% (IC 95%: 77%, 94%). A mediana de duração da resposta não foi atingida.

Doses a cada 2 semanas

As coortes 1 e 6 avaliaram **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe como tratamento de primeira linha em pacientes com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR, conforme identificado por testes locais.

Os pacientes receberam **Rybrevant® SC** administrado por via subcutânea na dose de 1600 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2240 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 2 semanas começando na semana 5 até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O lazertinibe foi administrado na dose de 240 mg por via oral uma vez ao dia.

Entre os 126 pacientes incluídos no estudo, a idade mediana foi de 59 anos (intervalo: 28-85), com 33% dos pacientes ≥ 65 anos; 60% eram mulheres; 68% eram asiáticos e 28% eram caucasianos. O status de desempenho basal do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG) foi 0 (27%) ou 1 (73%); 74% nunca fumaram; 30% tinham metástases cerebrais anteriores; e 91% tinham câncer em estágio IV no diagnóstico inicial. No que diz respeito ao estado de mutação do EGFR, 63% eram mutações de deleção no éxon 19 e 38% eram mutações de substituição L858R no éxon 21.

A população de eficácia incluiu 113 pacientes e a duração média do acompanhamento foi de 8,6 meses. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados de eficácia para NSC2002 (PALOMA-2) Coortes 1 e 6

	Rybrevant® SC+ lazertinibe (N=113)
Taxa de Resposta Objetiva^a (TRO; IC de 95%)	66% (57%; 75%)
Resposta completa (RC)	0%
Resposta parcial (RP)	66%
Duração da Resposta^a (DOR)	
Mediana ^b (IC de 95%), meses	9,4 (7,5; NE)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	40%

^a Avaliação do pesquisador

^b Com base nas estimativas de Kaplan-Meier. A mediana do DOR não é significativamente estimável devido ao curto seguimento.
NE=Não Estimável, IC=Intervalo de Confiança.

A TRO avaliada pelo pesquisador foi geralmente consistente em subgrupos pré-especificados e clinicamente relevantes, incluindo idade, sexo, raça, peso, tipo de mutação, estado de desempenho ECOG basal, histórico de tabagismo e histórico de metástases cerebrais. Os resultados da análise da TRO com base na revisão central independente (ICR) foram consistentes com os resultados da TRO com base na avaliação do pesquisador. Para a TRO avaliada pelo ICR, 80 dos 113 pacientes nas coortes 1 e 6 alcançaram RP confirmada e 2 alcançaram RC confirmada, para uma TRO de 73% (IC de 95%: 63%, 81%). Para melhor resposta global (confirmada e não confirmada), 86 dos 113 pacientes nas coortes 1 e 6 alcançaram RP e 3 alcançaram RC, para uma TRO de 79% (IC de 95%: 70%, 86%).

Não inferioridade de Rybrevant® SC versus amivantamabe intravenoso (PALOMA-3)

Doses a cada 2 semanas

A comparabilidade de **Rybrevant® SC** com amivantamabe intravenoso foi avaliada em um estudo de fase 3, randomizado, aberto que avaliou a não inferioridade farmacocinética entre as duas formulações, em combinação com lazertinibe, em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação do EGFR, cuja doença progrediu durante ou após o tratamento com osimertinibe e quimioterapia à base de platina. Os pacientes deveriam ter mutação de deleção no éxon 19 ou mutação de substituição L858R no éxon 21.

Os pacientes receberam **Rybrevant® SC** na dose de 1600 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2240 mg (para pacientes ≥ 80 kg) por injeção subcutânea ou amivantamabe intravenoso na dose de 1050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) por infusão intravenosa; cada um foi administrado uma vez por semana durante 4 semanas e, a seguir, a cada 2 semanas, começando na semana 5 até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Em ambos os braços, lazertinibe foi administrado na dose de 240 mg por via oral uma vez ao dia. A duração média da administração de **Rybrevant® SC** foi ≤ 5 minutos em comparação com 5,0 horas para a formulação intravenosa no Ciclo 1, Dia 1 e 2,3 horas no Ciclo 3, Dia 1.

Um total de 418 pacientes foram randomizados (1:1) para receber **Rybrevant® SC** por injeção subcutânea em combinação com lazertinibe (N=206) ou amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (N=212), até progressão clínica ou radiográfica documentada da doença.

Os dados demográficos iniciais e as características da doença foram equilibrados em todos os braços de tratamento. A idade mediana foi de 61 anos (intervalo: 29-82), com 40% dos pacientes ≥ 65 anos; 67% eram mulheres; 61% eram

asiáticos, 37% eram caucasianos e 1% eram negros. O status de desempenho basal do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG) foi 0 (29%) ou 1 (72%); 68% nunca fumaram; 34% tinham metástases cerebrais anteriores; e 82% tinham câncer em estágio IV no diagnóstico inicial. No que diz respeito ao estado de mutação do EGFR, 65% eram mutações de deleção no éxon 19 e 35% eram mutações de substituição L858R no éxon 21.

Este estudo foi desenhado para demonstrar a não inferioridade farmacocinética do tratamento com **Rybrevant® SC** versus amivantamabe intravenoso com base na C_{min} de amivantamabe no estado estacionário e AUC_{D1-D15} no Ciclo 2 (vide “Propriedades Farmacocinéticas”). A eficácia do **Rybrevant® SC** foi avaliada como um objetivo secundário principal. Outros desfechos secundários no estudo incluíram análise de tempo e movimento que mostrou redução do tempo de administração, redução do tempo de HCP ativo, menor tempo na sala de tratamento e redução do tempo de cadeira do paciente para **Rybrevant® SC** em comparação com a administração intravenosa de amivantamabe.

Os resultados mostram que **Rybrevant® SC** administrado por via subcutânea é não inferior ao amivantamabe administrado por via intravenosa em termos de C_{min} de amivantamabe no estado estacionário e AUC_{D1-D15} no Ciclo 2 e TRO (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Com uma duração média de acompanhamento de 7 meses, houve uma forte tendência à melhoria da sobrevida global em favor do braço tratado com **Rybrevant® SC**. Uma proporção maior de pacientes tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe estavam vivos aos 6 e 9 meses (85% e 77%, respectivamente) em comparação com pacientes tratados com amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (75% e 62%, respectivamente).

Os resultados de eficácia são fornecidos na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia para NSC3004 (PALOMA-3)

	Rybrevant® SC+ lazertinibe (N=206)	amivantamabe intravenoso + lazertinibe (N=212)
Taxa de Resposta Objetiva^a (TRO; 95% IC)	30% (24%; 37%)	33% (26%; 39%)
Resposta completa (RC)	0,5%	0,5%
Resposta parcial (RP)	30%	32%
Razão da taxa de resposta (IC de 95%)	0,92 (0,70; 1,23)	
Duração da Resposta^a (DOR)		
Mediana ^b (IC de 95%), meses	11,2 (6,1; NE)	7,1 (5,3; NE)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	27%	12%
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)		
Número de eventos (%)	103 (50%)	116 (55%)
Mediana (IC de 95%), meses	6,1 (4,3; 8,1)	4,3 (4,1; 5,7)
RR (IC de 95%); p-value	0,84 (0,64; 1,10); p=0,2006	
Sobrevida Global (SG)		
Número de eventos (%)	43 (21%)	62 (29%)
Mediana ^c (IC de 95%), meses	12,9 (12,9; NE)	NE (10,2; NE)

RR (IC de 95%); p-value	0,62 (0,42; 0,92); p=0,0169
-------------------------	-----------------------------

^a Avaliação do pesquisador.

^b Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

^c A mediana não é significativamente estimável devido ao curto seguimento.

NE=Não Estimável, IC=Intervalo de Confiança.

Resultados do TASQ modificado, um questionário de resultados relatados por pacientes que avalia a satisfação dos pacientes com a sua terapia, demonstraram que os pacientes que receberam **Rybrevant® SC** apresentaram maior satisfação (incluindo maior conveniência e satisfação com o tratamento, menor impacto psicológico e impacto nas atividades diárias) em comparação com os pacientes que receberam amivantamabe intravenoso. No entanto, estudos abertos estão sujeitos a vieses.

CPNPC previamente tratado com mutações de deleção no éxon 19 ou mutações de substituição L858R no éxon 21 do EGFR – Em combinação com carboplatina e pemetrexede

Doses a cada 3 semanas

NSC2002 (PALOMA-2) é um estudo de fase 2, de coorte paralela, aberto, que examinou a eficácia, segurança e farmacocinética do **Rybrevant® SC** em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação do EGFR. A coorte 3b avaliou o **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede, em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cuja doença progrediu durante ou após o tratamento com osimertinibe, com mutação de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR, conforme identificado por teste local.

Os pacientes receberam **Rybrevant® SC** administrado por via subcutânea na dose de 1600 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2240 mg (para pacientes ≥ 80 kg) para a dose inicial (Semana 1, Dia 1), depois 2400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 3360 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana começando na Semana 2 até a Semana 4, e depois a cada 3 semanas a partir da Semana 7 até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A carboplatina foi administrada por via intravenosa na área sob a curva de concentração-tempo de 5 mg/mL por minuto (AUC 5) uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas. O pemetrexede foi administrado por via intravenosa a 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Entre os 77 pacientes incluídos na coorte 3b, a idade mediana foi de 63 anos (intervalo:41-77) com 47% dos pacientes ≥ 65 anos; 57% eram do sexo feminino; 49% eram asiáticos e 48% eram caucasianos. O status de performance ECOG basal foi 0 (42%) ou 1 (58%); 65% nunca fumaram; 35% tinham metástases cerebrais anteriores; e 87% tinham câncer em estágio IV no diagnóstico inicial. Em relação ao status da mutação do EGFR, 57% tinham deleções no éxon 19 e 43% tinham mutações de substituição L858R no éxon 21.

A população de eficácia incluiu 77 pacientes e a duração mediana do seguimento foi de 7 meses. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados de eficácia para NSC2002 (PALOMA-2) Coorte 3b

	Rybrevant® SC + carboplatina + pemetrexede (N=77)
Taxa de Resposta Objetiva^a (TRO; IC de 95%)	40% (29%; 52%)
Resposta completa (RC)	0%
Resposta parcial (RP)	40%
Duração da Resposta^a (DOR)	
Mediana ^b (IC de 95%), meses	6,3 (5,5; NE)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	13%

^a Avaliação do pesquisador.

^b Com base nas estimativas de Kaplan-Meier. A mediana não é significativamente estimável devido ao curto seguimento.

NE=Não Estimável, IC=Intervalo de Confiança.

A taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada pelos investigadores foi geralmente consistente entre os subgrupos clinicamente relevantes pré-especificados, incluindo idade, sexo, raça, peso, tipo de mutação, status de desempenho ECOG na linha de base, histórico de tabagismo e histórico de metástase cerebral. Os resultados da análise da TRO com base na revisão central independente (ICR) foram consistentes com os resultados da TRO com base na avaliação do investigador. Para a TRO avaliada pela ICR, 37 dos 77 pacientes na coorte 3b atingiram PR confirmada e 3 atingiram CR confirmada, resultando em uma TRO de 52% (IC 95%: 40%, 64%). Para a melhor resposta global (confirmada e não confirmada), 38 dos 77 pacientes na coorte 3b atingiram PR e 3 atingiram CR, resultando em uma TRO de 53% (IC 95%: 42%, 65%).

Tratamento de primeira linha do CPNPC com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR – Em combinação com carboplatina e pemetrexede

Doses a cada 3 semanas

NSC2002 (PALOMA-2) é um estudo de fase 2, de coorte paralela, aberto, que examinou a eficácia, segurança e farmacocinética do **Rybrevant® SC** em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação do EGFR. A coorte 2 avaliou o **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede como tratamento de primeira linha em pacientes com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR, conforme identificado por teste local.

Os pacientes receberam **Rybrevant® SC** administrado por via subcutânea na dose de 1600 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2240 mg (para pacientes ≥ 80 kg) para a dose inicial (Semana 1, Dia 1), depois 2400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 3360 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana começando na Semana 2 até a Semana 4, e depois a cada 3 semanas, na mesma dose, começando na Semana 7, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A carboplatina foi administrada por via intravenosa na área sob a curva de concentração-tempo de 5 mg/mL por minuto (AUC 5) uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas. O pemetrexede foi administrado por via intravenosa a 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Entre os 66 pacientes incluídos no estudo, a idade mediana foi de 63 anos (intervalo: 31-80) com 46% dos pacientes ≥ 65 anos; 49% eram do sexo feminino; 56% eram asiáticos e 41% eram brancos. O status de performance ECOG basal foi 0 (36%) ou 1 (64%); 63% nunca fumaram; 36% tinham metástases cerebrais anteriores; e 79% tinham câncer em estágio IV no diagnóstico inicial.

A população de eficácia incluiu 66 pacientes e a mediana da duração do acompanhamento foi de 10,5 meses. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de Eficácia para a Coorte 2 do NSC2002 (PALOMA-2)

	Rybrevant® SC + carboplatina + pemetrexede (N=24)
Taxa de Resposta Objetiva (IC de 95%)	63% (41%; 81%)
Resposta completa (RC)	0%
Resposta parcial (RP)	63%
Duração da Resposta^a (DOR)	
Mediana ^b (IC de 95%), meses	10,6 (8,3; NE)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	62%

- a. Avaliado pelo pesquisador.
- b. Com base em estimativas de Kaplan-Meier.
- c. NE = Não Estimável, IC = Intervalo de Confiança

A taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada pelos investigadores foi geralmente consistente entre os subgrupos clinicamente relevantes pré-especificados, incluindo idade, sexo, raça, peso, status de desempenho ECOG na linha de base, histórico de tabagismo e histórico de metástase cerebral. Resultados da análise da TRO com base na revisão central independente (ICR) foram consistentes com os resultados da TRO com base na avaliação do pesquisador. Para a taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada pela ICR, 41 dos 66 pacientes na coorte 2 atingiram PR confirmada e 3 atingiram CR confirmada, resultando em uma TRO de 67% (IC 95%: 54%, 78%). Para a melhor resposta global (confirmada e não confirmada), 47 dos 66 pacientes na coorte 2 atingiram PR e 4 atingiram CR, resultando em uma TRO de 77% (IC 95%: 65%, 87%).

CPNPC Previamente Tratado com Mutações de Inserção no éxon 20 do EGFR – Monoterapia

A eficácia do **Rybrevant® SC** como monoterapia em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações do EGFR baseia-se na obtenção de exposição farmacocinética não inferior ao amivantamabe intravenoso, o que demonstra a eficácia não inferior do **Rybrevant® SC** ao amivantamabe intravenoso (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Experiência clínica da formulação intravenosa do amivantamabe

Tratamento de Primeira Linha de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou substituição L858R no éxon 21 do EGFR - Em combinação com lazertinibe

O NSC3003 (MARIPOSA) é um estudo de fase 3 randomizado, controlado por ativo e multicêntrico que avalia a eficácia e a segurança do amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe em comparação com a monoterapia com osimertinibe como tratamento de primeira linha em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações do EGFR não passível de terapia curativa. As amostras dos pacientes deveriam ter uma das duas mutações comuns do EGFR (mutação de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21), conforme identificado por testes locais.

Um total de 1074 pacientes foram randomizados (2:2:1) para receber amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, monoterapia com osimertinibe ou monoterapia com lazertinibe (um regime não aprovado para CPNPC) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O amivantamabe foi administrado por via intravenosa na dose de 1050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, e depois a cada 2 semanas a partir da semana 5. O lazertinibe foi administrado na dose de 240 mg por via oral uma vez ao dia. O osimertinibe foi administrado na dose de 80 mg por via oral uma vez ao dia. A randomização foi estratificada pelo tipo de mutação do EGFR (mutações de deleção no éxon 19 ou substituição L858R no éxon 21), raça (asiática ou não asiática) e histórico de metástase cerebral (sim ou não).

Os dados demográficos iniciais e as características da doença foram equilibrados entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 63 anos (intervalo: 25–88 anos) com 45% dos pacientes com ≥ 65 anos; 62% eram do sexo feminino; 59% eram asiáticos e 38% caucasianos. O status de desempenho basal do ECOG foi 0 (34%) ou 1 (66%); 69% nunca fumaram; 41% tinham metástases cerebrais anteriores; e 90% tinham câncer no estágio IV no diagnóstico inicial. Em relação ao status da mutação do EGFR, 60% eram mutações de deleção no éxon 19 e 40% eram mutações de substituição L858R no éxon 21.

O amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe demonstrou uma melhora estatisticamente e clinicamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) pela avaliação da revisão central independente cega (BICR), com uma redução de 30% no risco de progressão ou morte em comparação com o osimertinibe (RR=0,70 [IC de 95%: 0,58; 0,85], p=0,0002). A SLP mediana correspondente foi de 23,72 meses (IC de 95%: 19,12; 27,66) para o braço de amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe e 16,59 meses (IC de 95%: 14,78; 18,46) para o braço de osimertinibe.

A análise final de sobrevida global (SG) demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe em comparação com o osimertinibe (ver Tabela 6 e Figura 3). Uma maior proporção de pacientes tratados com amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe estava viva aos 12 meses, 18 meses, 24 meses, 36 meses e 42 meses (90%, 82%, 75%, 60% e 56%, respectivamente) em comparação com os pacientes tratados com osimertinibe (88%, 79%, 70%, 51% e 44% respectivamente). O amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe também forneceu um benefício no tempo até a segunda progressão ou morte (SLP2) (RR=0,75 [IC de 95% IC: 0,58; 0,98], p=0,0314). Embora a taxa de resposta objetiva (TRO) fosse comparável entre os braços, a mediana de duração da resposta (DOR) entre os respondedores confirmados foi maior com amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (25,76 vs. 16,76 meses). O amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe também forneceu um benefício no tempo até a progressão sintomática (TTSP), uma medida da carga de sintomas do câncer de pulmão (RR=0,72 [IC de 95% IC: 0,57; 0,91], p=0,0049). A

Tabela 6, a Figura 1 e a Figura 3 resumem os resultados de eficácia para amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe.

Tabela 6: Resultados de Eficácia em NSC3003 pela Avaliação BICR

	amivantamabe intravenoso + lazertinibe (N=429)	osimertinibe (N=429)	lazertinibe (N=216)
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)^a			
Número de eventos	192	252	121
Mediana, meses (IC de 95%)	23,72 (19,12; 27,66)	16,59 (14,78; 18,46)	18,46 (14,75; 20,11)
RR (IC de 95%); valor de p	---	0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 ^g	0,72 (0,57; 0,90); p=0,0046 ^h
Sobrevida Global (SG)^b			
Número de eventos	173	217	100
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)	38,5 (36,5; 45,4)
RR (IC de 95%); valor de p	---	0,75 (0,61; 0,92); p=0,0048 ^g	0,83 (0,65; 1,06); p=0,1416 ^h
Taxa de Resposta Objetiva (TRO)^a			
TRG % (IC de 95%)	86,2% (82,6%; 89,4%)	84,5% (80,7%; 87,9%)	82,7% (77,0%; 87,5%)
Razão de probabilidades (IC de 95%); valor de p ^f	---	1,15 (0,78; 1,70); p=0,4714	1,31 (0,83; 2,06); p=0,2409
Resposta completa	6,9%	3,6%	4,2%
Resposta parcial	79,3%	80,9%	78,5%
Duração da resposta (DOR)^c			
Mediana (IC de 95%), meses	25,76 (20,14; NE)	16,76 (14,75; 18,53)	16,56 (14,75; 20,21)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	86,3%	85,0%	82,5%
Pacientes com DOR ≥ 12 meses	67,9%	57,6%	58,8%
SLP após a primeira terapia subsequente (SLP2)^d			
Número de pacientes com segunda progressão	101	130	58
RR (IC de 95%); valor de p ^f	---	0,75 (0,58; 0,98); p=0,0314 ^h	0,81 (0,59; 1,12); p=0,2025 ^h
Tempo até a progressão sintomática (TTSP)^e			
Número de eventos	125	167	70
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (NE; NE)	29,31 (25,33; NE)	NE (NE; NE)
RR (IC de 95%); valor de p	---	0,72 (0,57; 0,91); p=0,0049 ^g	0,86 (0,64; 1,15); p=0,3083 ^h

BICR = revisão central independente cega; IC = Intervalo de Confiança; NE = Não Estimável

^a BICR pelo RECIST v1.1.

^b Baseado nos resultados da análise final de SG com um acompanhamento mediano de 37,8 meses. Dados provenientes da análise do dia 04 de Dezembro de 2024 (data cut-off).

^c BICR pelo RECIST v1.1 em respondedores confirmados.

^d Definido como o tempo a partir da randomização até a data da segunda progressão objetiva da doença, após o início da terapia anticâncer subsequente, com base na avaliação do pesquisador (após aquela usada para SLP) ou morte, o que ocorrer primeiro.

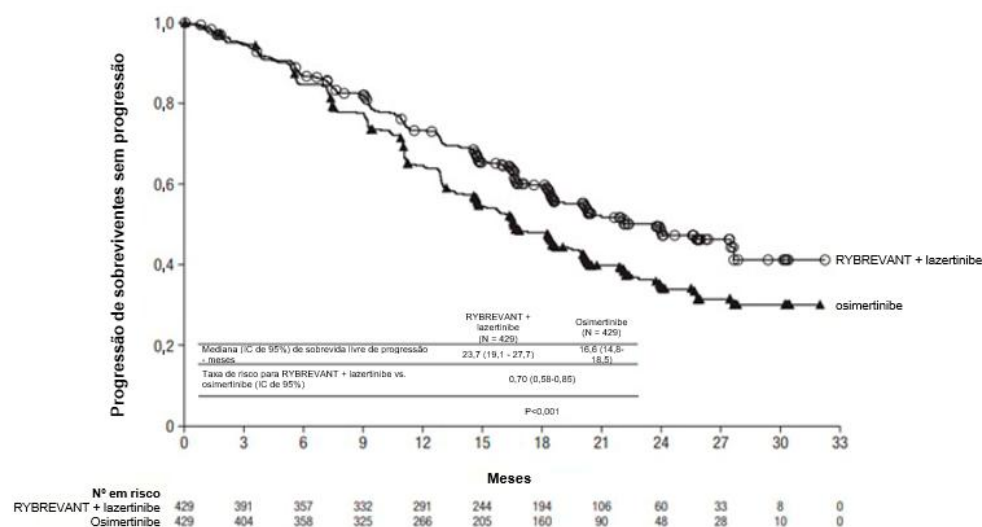
^e Definido como o tempo da randomização até o início de novos sintomas ou piora dos sintomas que o pesquisador considerar relacionados ao câncer de pulmão e exigirem mudança no tratamento anticâncer e/ou intervenção clínica para gerenciar sintomas, ou morte, o que ocorrer primeiro.

^f Comparado com amivantamabe intravenoso e lazertinibe.

^g O amivantamabe intravenoso e lazertinibe comparados com osimertinibe.

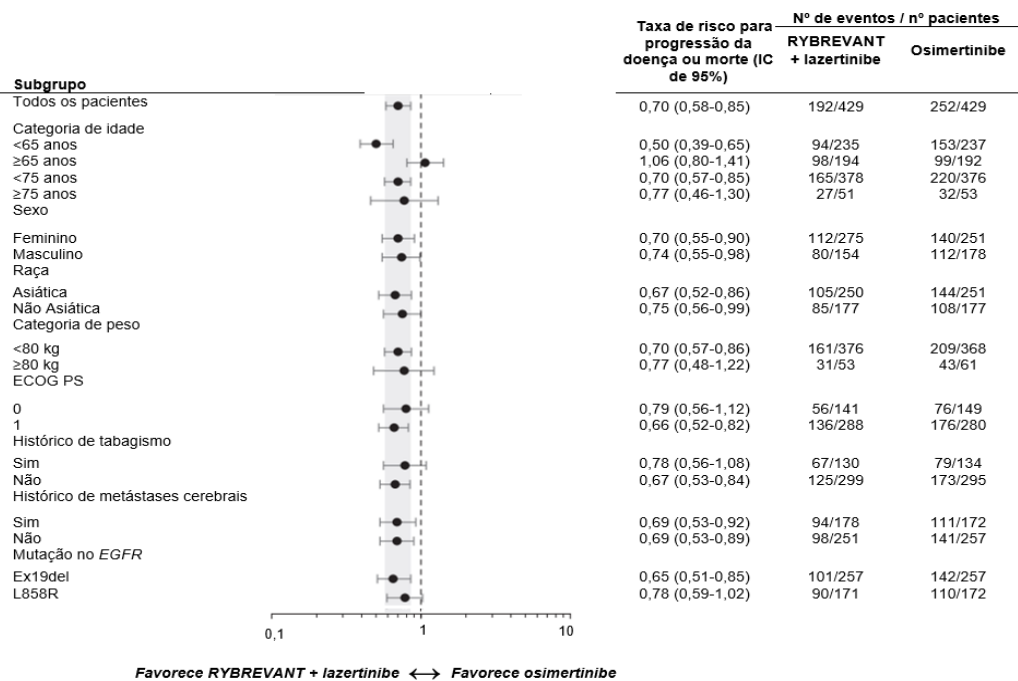
^h O amivantamabe intravenoso e lazertinibe comparados com lazertinibe.

Figura 1: Curva de SLP pelo método Kaplan-Meier em pacientes com CPNPC não tratados anteriormente por Avaliação BICR



O benefício do SLP do amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe em comparação com o osimertinibe foi geralmente consistente em subgrupos pré-especificados clinicamente relevantes, incluindo grupo etário, sexo, raça, peso, tipo de mutação, status de desempenho ECOG, histórico de tabagismo e histórico de metástase cerebral no início do estudo (Vide Figura 2).

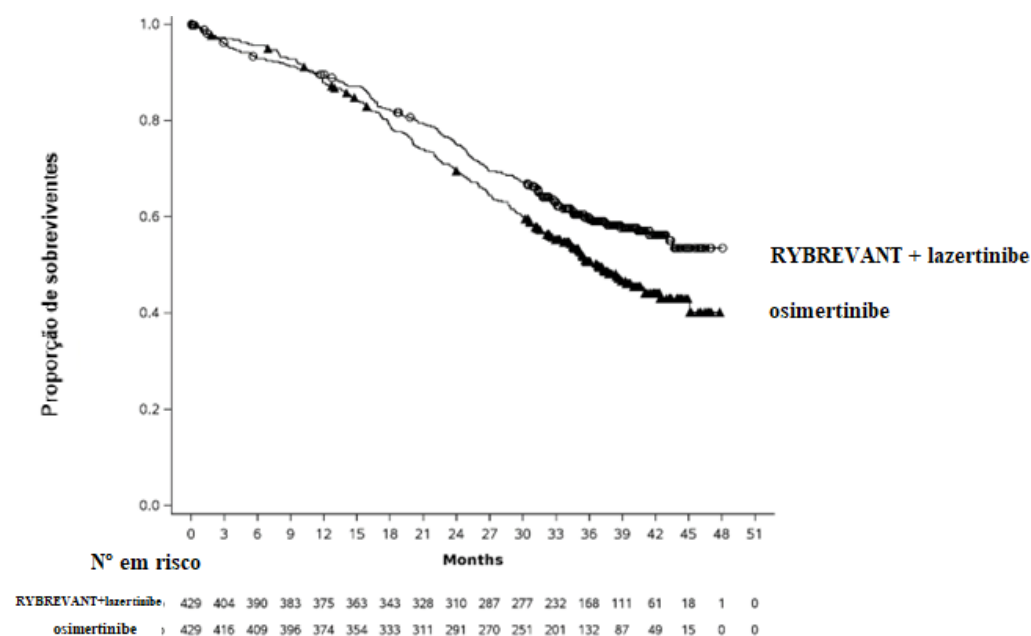
Figura 2: Forest Plot de SLP em pacientes com CPNPC não tratados anteriormente por avaliação por BICR



A análise estratificada da SLP avaliada pelo pesquisador mostra que o efeito do tratamento melhorado da combinação de amivantamabe intravenoso e lazertinibe em relação ao osimertinibe também foi observado quando avaliado pelo pesquisador. Os resultados da análise de TRO com base na avaliação do pesquisador para comparação do braço de amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe versus o braço de osimertinibe foram consistentes com os resultados da TRO com base na avaliação do BICR.

O estudo MARIPOSA incluiu imagens de ressonâncias magnéticas cerebrais (IRM) exigidas pelo protocolo, que historicamente, não foram utilizadas em estudos que avaliaram CPNPC com mutação do EGFR. Isso pode ter levado à detecção mais precoce das recorrências e a valores de mediana mais curtos associados para a SLP. Para considerar isso, foi realizada uma análise de sensibilidade na qual os pacientes com progressão apenas no cérebro como o local da primeira progressão foram censurados. A SLP extracraniana baseada na avaliação por BICR foi consistente com o benefício do tratamento observado na análise primária. A mediana da SLP extracraniana foi de 27,5 meses com amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, em comparação com 18,37 meses com osimertinibe (RR=0,68 [IC de 95%: 0,55; 0,83], p nominal=0,0001).

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



Os resultados das análises exploratórias pré-especificadas de TRO e DOR do sistema nervoso central (SNC) por BICR, no subconjunto de pacientes com lesões intracranianas mensuráveis no período basal para a combinação de amivantamabe intravenoso e lazertinibe, demonstraram TRO intracraniana similar à do controle. Conforme o protocolo, todos os pacientes no estudo MARIPOSA tinham IRM cerebrais em série para avaliar a resposta e duração intracranianas. Os resultados estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: TRG e DOR intracranianas por BICR em pacientes com lesões intracranianas mensuráveis no período basal – MARIPOSA

	amivantamabe intravenoso + lazertinibe (N=180)	osimertinibe (N=186)	lazertinibe (N=93)
Avaliação de Resposta Tumoral Intracraniana			
TRO intracraniana (RC+RP), % (IC de 95%)	77,8 (71,0, 83,6)	77,4 (70,7, 83,2)	75,0 (64,9, 83,4)
Resposta Completa, %	63,9	58,6	54,3
DOR Intracraniana			
Número de respondedores	140	144	69
Mediana, meses (95% IC)	35,0 (20,4, NE)	25,1 (22,1, 31,2)	22,5 (18,8, 31,1)
Duração da Resposta ≥ 6 meses, %	78,6	79,9	81,2
Duração da Resposta ≥ 12 meses, %	63,6	61,1	60,9
Duração da Resposta ≥ 18 meses, %	52,1	41,0	40,6
Duração da Resposta ≥ 24 meses, %	40,7	22,2	21,7
Duração da Resposta ≥ 30 meses, %	27,9	11,1	11,6
Duração da Resposta ≥ 36 meses, %	12,9	4,9	2,9

IC = Intervalo de Confiança; NE = Não estimado

Os resultados da TGR intracraniana e DOR, com um acompanhamento mediano de 37,8 meses. Dados provenientes da análise do dia 04 de Dezembro de 2024 (data cut-off).

CPNPC previamente tratados com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR - Em Combinação com carboplatina e pemetrexede

A eficácia do amivantamabe intravenoso foi avaliada em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR (caracterizado por um teste validado no momento ou após o diagnóstico de doença localmente avançada ou metastática, conforme identificado por testes locais ou centrais) em um estudo randomizado (2:2:1), aberto, multicêntrico, de fase 3 (MARIPOSA-2, NCT04988295). No estudo MARIPOSA-2, pacientes que receberam previamente osimertinibe receberam carboplatina e pemetrexede (CP, N=263) ou amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede (amivantamabe intravenoso-CP, N=131). O amivantamabe foi administrado por via intravenosa na dose de 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, e depois a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) iniciando na Semana 7 até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A carboplatina foi administrada por via intravenosa sob a área sobre a curva de concentração-tempo de 5 mg/mL por minuto (AUC 5) uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas. O pemetrexede foi administrado por via intravenosa a 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Adicionalmente, 236 pacientes receberam

amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, carboplatina e pemetrexede em um braço separado do estudo (um regime não aprovado para CPNPC com EGFR mutado).

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

Dos 394 pacientes randomizados para o braço amivantamabe intravenoso-CP ou braço CP, a idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 31–85), com 37,8% dos pacientes ≥ 65 anos de idade; 60,4% eram do sexo feminino; 48,2% eram asiáticos e 46,4% eram caucasianos. O status de desempenho basal ECOG foi 0 (39,6%) ou 1 (60,4%); 65,5% nunca fumaram; 45,2% tinham histórico de metástases cerebrais, e 91,6% tinham câncer em estágio IV no diagnóstico inicial. O amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede demonstrou uma melhora clinicamente e estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com a carboplatina e pemetrexede, com uma RR de 0,48 (IC de 95%: 0,36; 0,64; $p < 0,0001$) demonstrando uma redução de 52% no risco de progressão da doença ou morte e um tempo de sobrevida mediano mais longo clinicamente significativo em pacientes randomizados para amivantamabe intravenoso-CP vs CP. Análises de desfechos pós-progressão demonstraram que o benefício na SLP foi preservado através das linhas de terapia subsequentes. No momento da análise primária, a sobrevida global (SG) mostrou uma forte tendência sugestiva de benefício a favor do braço amivantamabe intravenoso. Ocorreram 27 mortes no braço amivantamabe intravenoso-CP e 65 mortes no braço CP e a análise da sobrevida global interina foi RR de 0,77 (IC de 95%: 0,49; 1,21; $p = 0,2531$). Veja as Figuras 4 e 6.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados de eficácia do estudo MARIPOSA-2

	amivantamabe intravenoso + carboplatina + pemetrexede (N=131)	carboplatina + pemetrexede (N=263)
Sobrevida livre de progressão (SLP) ^a		
Número de eventos (X%)	74 (56,5%)	171 (65,0%)
Número de eventos (IC de 95%)	6,28 (5,55; 8,41)	4,17 (4,04; 4,44)
RR (IC de 95%); valor de p	0,48 (0,36; 0,64); p<0,0001	
Taxa de resposta objetiva ^{a, b}		
TRO, % (IC de 95%)	63,8% (55,0; 72,1)	36,2% (30,3; 42,3)
Razão de probabilidade (IC de 95%); valor de p	3,10 (2,00; 4,80); p <0,0001	
Resposta completa	1,5%	0,4%
Resposta parcial	62,3%	35,8%
Duração da Resposta ^{a ‡} (DOR)		
Mediana ^b (IC de 95%), meses	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	31,9%	20,0%
Tempo até a Terapia Subsequente (TTS) ^c		
Número de eventos (%)	46 (35,1)	138 (52,5)

Mediana, meses (IC de 95%)	12,06 (11,04; 14,88)	6,60 (6,24; 8,11)
RR (IC de 95%); valor de p	0,42 (0,30; 0,59); p<0,0001	
SLP após a primeira terapia subsequente (SLP2) ^d		
Número de eventos (%)	33 (25,2%)	80 (30,4%)
Mediana, meses (IC de 95%)	13,90 (11,40; NE)	11,27 (9,07; 13,83)
RR (IC de 95%); valor de p	0,60 (0,40; 0,92); p=0,0167	
SLP intracraniana ^e		
Número de eventos (%)	41 (31,3%)	102 (38,8%)
Mediana, meses (IC de 95%)	12,45 (10,84; NE)	8,31 (7,29; 11,27)
RR (IC de 95%); valor de p	0,55 (0,38; 0,79); p=0,0011	

IC = intervalo de confiança

NE = não estimável

^a Avaliação cega central independente pelo RECIST v1.1

^b Baseado na estimativa de Kaplan-Meier.

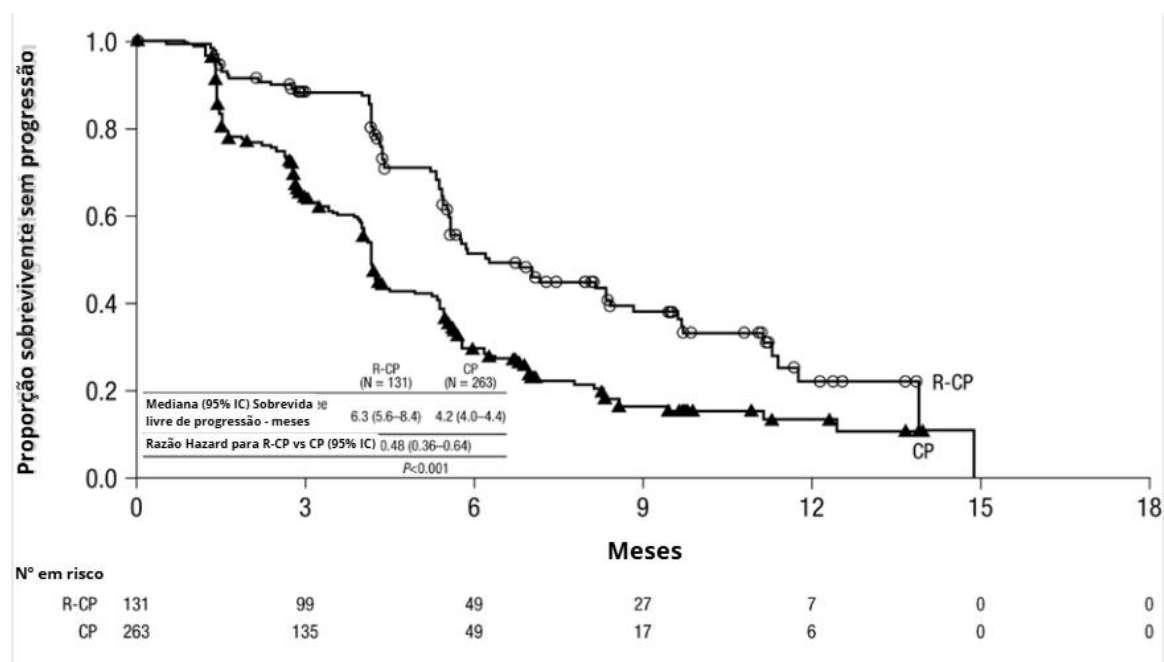
^c Definido como o tempo da data da randomização até a data de início da terapia anticâncer subsequente após a descontinuação do tratamento do estudo.

^d Definido como o tempo desde a randomização até a data da segunda progressão objetiva da doença, após o início da terapia anticâncer subsequente, com base na avaliação do pesquisador ou morte, o que ocorrer primeiro.

^e Definido como o tempo da randomização até a data da progressão objetiva da doença intracraniana ou morte, o que ocorrer primeiro, com base no BICR usando RECIST v1.1. Especificamente, a progressão da doença intracraniana é definida como tendo progressão de metástase cerebral ou ocorrência de nova lesão cerebral.

^f Em respondedores confirmados.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier da SLP em pacientes com CPNPC previamente tratados por avaliação de BICR - MARIPOSA-2



A análise de sensibilidade pré-planejada, que avalia a SLP conforme avaliado pelo pesquisador responsável mostrou uma redução de 59% no risco de progressão da doença ou morte (mediana de 8,2 meses) em pacientes randomizados

para o braço de amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede (RR de 0,41 [IC de 95%: 0,30; 0,54; p nominal < 0,0001]), em comparação com uma mediana de 4,2 meses no braço de carboplatina e pemetrexede, o que é consistente com aquela observada na SLP avaliada pelo BICR.

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

O benefício na SLP de amivantamabe intravenoso-CP em comparação com CP foi consistente ao longo dos subgrupos pré-definidos analisados, incluindo etnia, idade, sexo, histórico de tabagismo e status de metástase no SNC na entrada do estudo.

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

Figura 5: Gráfico de Floresta: Análise de subgrupo da SLP por Avaliação de BICR - Estudo MARIPOSA-2

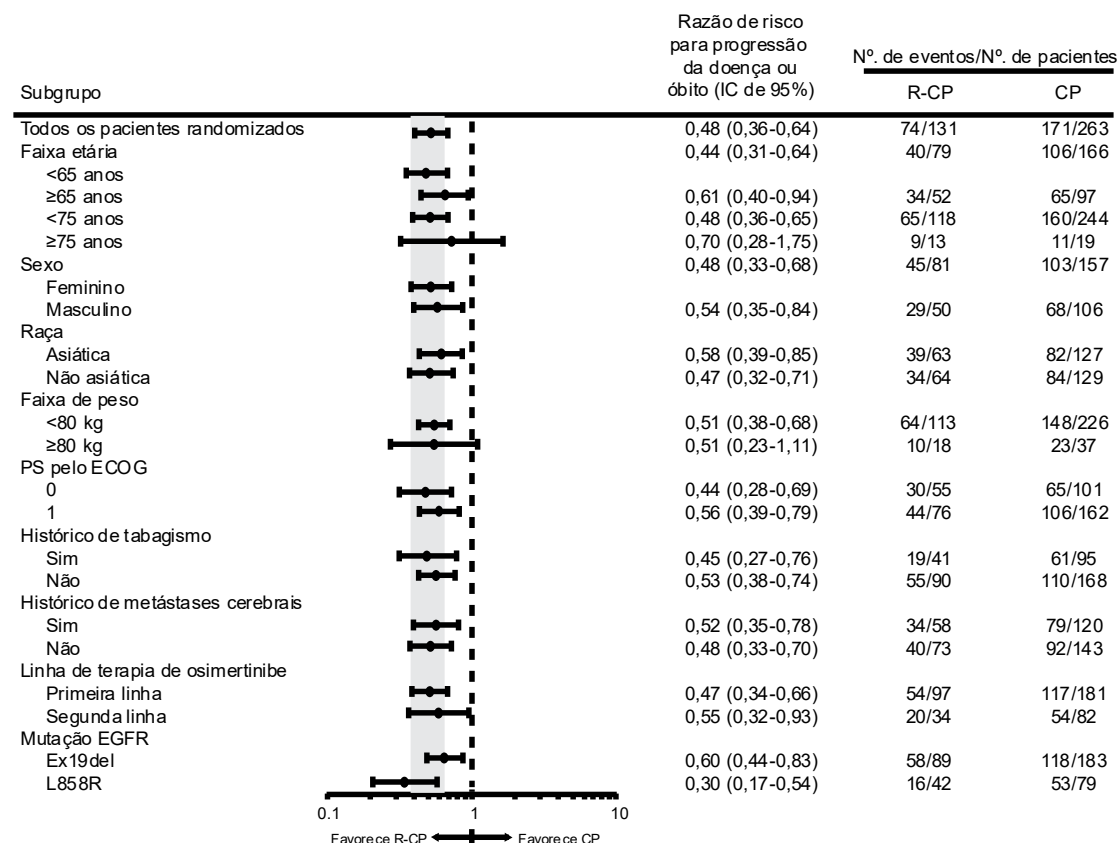
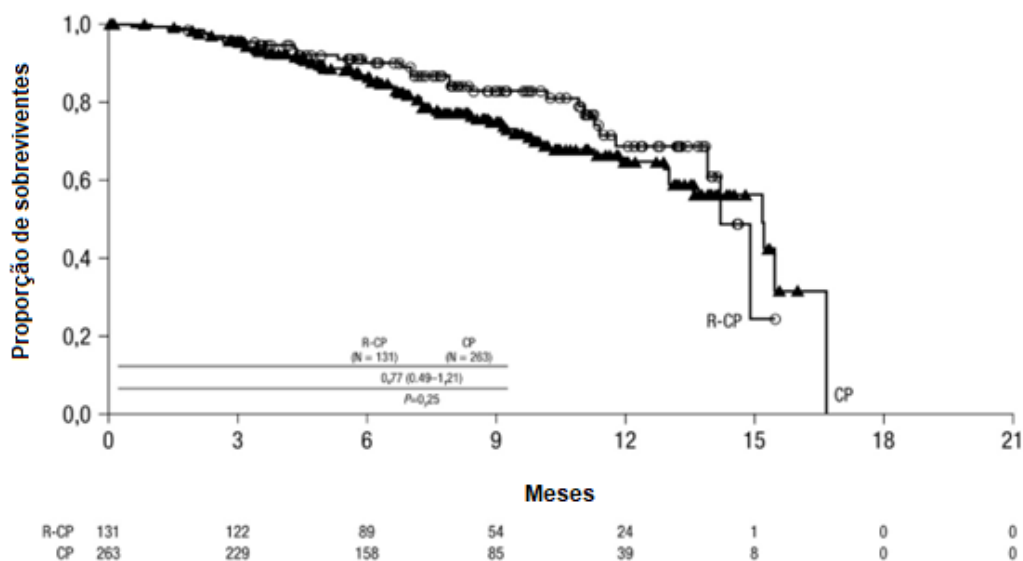


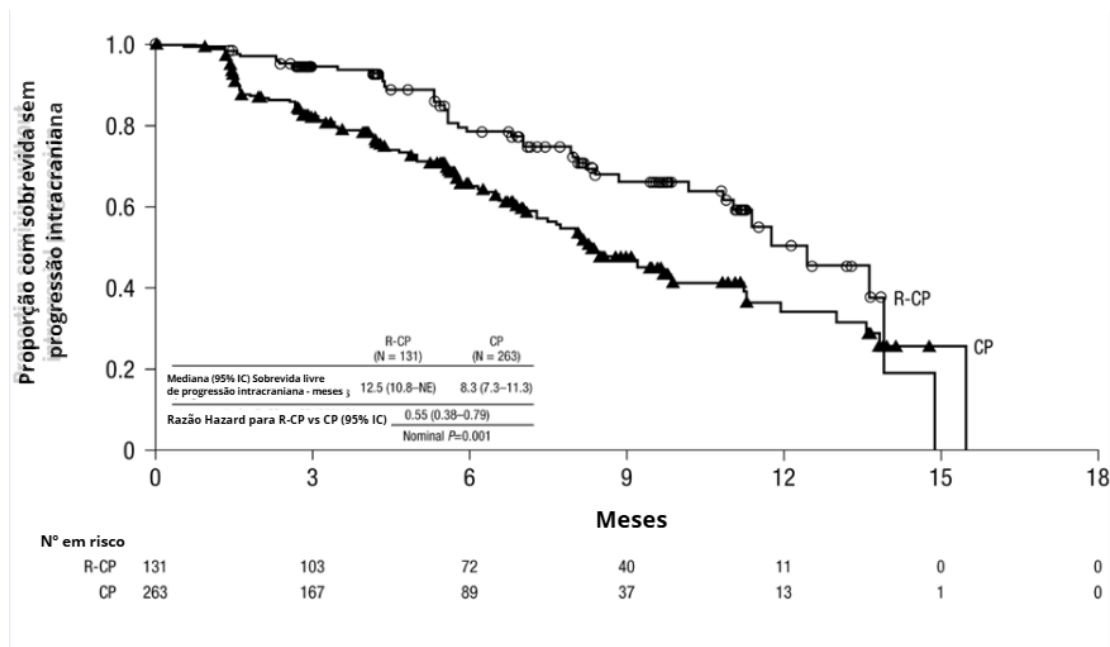
Figura 6: Curva de Kaplan-Meier da SG em pacientes com CPNPC previamente tratados - MARIPOSA-2



Dados de eficácia em Metástases intracraniana

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

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de SLP Intracraniana por avaliação de BICR em pacientes com metástases no SNC no período basal- MARIPOSA-2



Resultados Relatados pelos Pacientes

Os sintomas relatados pelos pacientes e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foram coletados eletronicamente usando NSCLC-SAQ, EORTC-QLQ-C30 and PROMIS-PF. Esses instrumentos foram administrados no primeiro dia de cada ciclo de tratamento, no final da visita de tratamento e uma vez a cada 12 semanas durante um ano. A adesão foi alta no período basal (> 94%) e durante o tratamento (> 80%) em ambos os braços. No período basal, os pacientes em ambos os braços de tratamento relataram baixa carga de sintomas e altos níveis de capacidade. As análises PRO demonstraram que os benefícios clínicos de receber amivantamabe intravenoso com carboplatina e pemetrexede foram alcançados sem comprometer a QVRS. A QVRS basal dos pacientes foi mantida e foi semelhante entre os braços durante o tratamento.

Tratamento de Primeira Linha de CPNPC com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR - em Combinação com carboplatina e pemetrexede

O NSC3001 (PAPILLON) é um estudo de fase 3 randomizado, aberto e multicêntrico que compara o tratamento com amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede ao tratamento com somente quimioterapia (carboplatina e pemetrexede) em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com

mutações de inserção no éxon 20 do EGFR sem tratamento prévio, conforme identificado por testes locais. Amostras de plasma de 209/308 (67,9%) pacientes foram testadas retrospectivamente usando Guardant360® CDx, identificando 155/209 (74,2%) amostras com uma mutação de inserção no éxon 20 do EGFR; 50/209 (23,9%) amostras não apresentaram mutação de inserção no éxon 20 do EGFR identificada. As 4/209 (1,9%) amostras restantes geraram um resultado de teste inválido.

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

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

O amivantamabe foi administrado por via intravenosa na dose de 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, e depois a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg), começando na Semana 7 até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A carboplatina foi administrada por via intravenosa na área sob a curva de concentração-tempo de 5 mg/mL por minuto (AUC 5) uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas. O pemetrexede foi administrado por via intravenosa a 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pelo status de performance do ECOG, metástases cerebrais anteriores e uso prévio de inibidor de tirosina quinase (TKI) do EGFR. Foi permitido que os pacientes randomizados para o braço com carboplatina e pemetrexede que apresentaram progressão da doença confirmada passassem para a monoterapia com amivantamabe intravenoso.

Um total de 308 pacientes foram randomizados (1:1) para receberem amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede (N=153) ou carboplatina e pemetrexede (N=155). A idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 27 a 92), com 39% dos pacientes com idade ≥ 65 anos; 58% eram do sexo feminino; 61% eram asiáticos e 36% caucasianos. O status de desempenho basal do ECOG foi de 0 (35%) ou 1 (65%); 58% nunca fumaram; 23% tinham histórico de metástases cerebrais e 84% tinham câncer em estágio IV no diagnóstico inicial.

O amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede demonstrou uma melhoria clínica e estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação a carboplatina e pemetrexede, com um RR de 0,40 (IC de 95%: 0,30; 0,53; p<0,0001), demonstrando uma redução de 61% no risco de progressão da doença ou morte nos pacientes. No momento da análise primária, a sobrevida global apresentou uma forte tendência sugestiva de um benefício de sobrevida a favor do braço tratado com amivantamabe intravenoso, no qual 65 pacientes (42%) randomizados para receberem carboplatina e pemetrexede passaram a receber monoterapia com amivantamabe intravenoso (vide Figura 10). Uma proporção maior de pacientes tratados com amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede estava viva com 12 e 18 meses (74% e 72%, respectivamente) em comparação a pacientes tratados com carboplatina e pemetrexede (68% e 54%, respectivamente). As análises dos

desfechos pós-progressão demonstraram que o benefício de SLP foi preservado durante as linhas de terapias subsequentes, com um acompanhamento médio de 14,9 (intervalo: 0,3 a 27,0) meses.

Os resultados de eficácia para o Estudo 3001 são resumidos na Tabela 9, Figura 8 e Figura 10.

Tabela 9: Resultados de eficácia no Estudo 3001

	amivantamabe intravenoso + carboplatina + pemetrexede (N=151)	carboplatina + pemetrexede (N=155)
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)^a		
Número de eventos (X% de maturidade)	84 (55%)	132 (85%)
Mediana, meses (IC de 95%)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6 7,3)
RR (IC de 95%); valor de p	0,40 (0,30; 0,53); p<0,0001	
Taxa de Resposta Objetiva (TRO)^a		
TRO, % (IC de 95%)	73% (65%; 80%)	47% (39%; 56%)
Razão de chances (IC de 95%); valor de p	3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001	
Resposta completa (RC)	3,9%	0,7%
Resposta parcial (RP)	69%	47%
Duração da Resposta (DOR)^{a‡}		
Mediana (IC de 95%), meses	10,1 (8,5; 13,9)	5,6 (4,4; 6,9)
Pacientes com DOR ≥ 6 meses	77%	44%
Pacientes com DOR ≥ 12 meses	45%	11%
Sobrevida Global (SG)^b		
Número de eventos	28	42
Mediana de OS, meses (IC de 95%)	NE (NE; NE)	24,3 (22,0; NE)
RR (IC 95%); valor de p	0,68 (0,42; 1,10); p=0,11	
Tempo até a Terapia Subsequente (TTS)^c		
Número de pacientes que tiveram terapia subsequente (%)	58 (38%)	109 (70%)
Mediana, meses (IC de 95%)	17,7 (13,7; NE)	9,9 (8,6; 11,1)
RR (IC de 95%); valor de p	0,35 (0,25; 0,49); p<0,0001	
SLP após a Primeira Terapia Subsequente (SLP2)^d		
Número de pacientes com segunda progressão	33	61
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (22,8; NE)	17,3 (14,0; 21,5)
RR (IC de 95%); valor de p	0,49 (0,32; 0,76); p=0,001	
Tempo até a Progressão Sintomática (TTSP)^e		
Número de eventos	45 (29%)	64 (41%)
Mediana, meses (IC de 95%)	NE (18,6; NE)	20,1 (13,1; NE)
RR (IC de 95%); valor de p	0,67 (0,46; 0,98); p=0,039	

IC = intervalo de confiança

NE = não estimável

^a Análise Central Independente Cega por RECIST v1.1

^b Com base nos resultados da análise interina de OS. A análise de OS não foi ajustada para os efeitos potencialmente confundidores do cruzamento (65 [42%] pacientes no braço de carboplatina + pemetrexede que receberam tratamento subsequente em monoterapia com amivantamabe intravenoso).

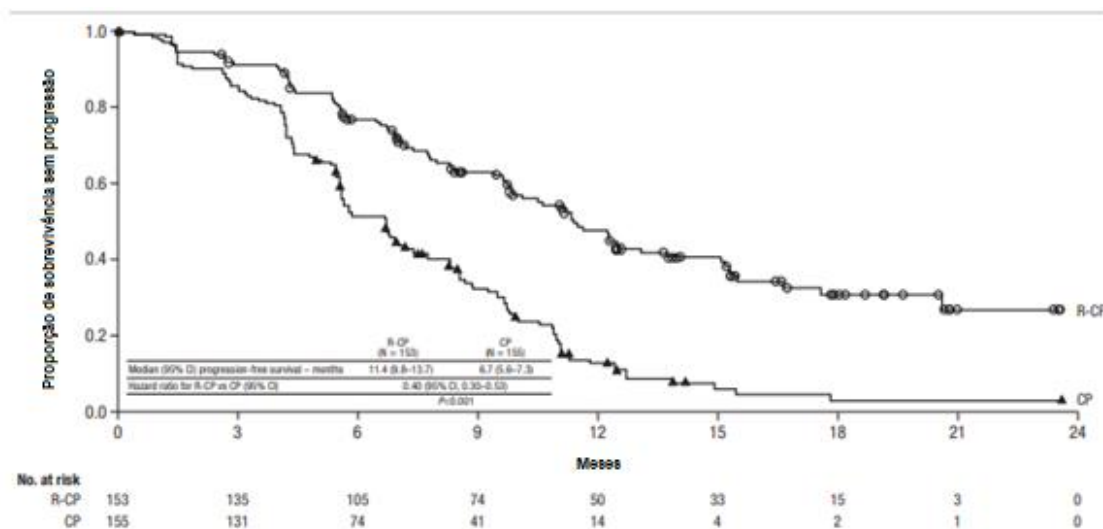
^c Definido como o tempo desde a data da randomização até a data de início da terapia anticâncer subsequente após a descontinuação do tratamento do estudo.

^d Definido como o tempo desde a randomização até a data da segunda progressão objetiva da doença, após o início da terapia anticâncer subsequente, com base na avaliação do pesquisador (após a utilizada para SLP) ou óbito, o que ocorrer primeiro.

^e Definido como o tempo desde a randomização até a manifestação de novos sintomas ou agravamento dos sintomas que sejam considerados pelo pesquisador como relacionados ao câncer de pulmão e que requeiram uma alteração no tratamento anticâncer e/ou intervenção clínica para controlar os sintomas, ou óbito, o que ocorrer primeiro.

‡ Em respondedores confirmados.

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de SLP em pacientes com CPNPC não tratado anteriormente por avaliação BICR



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

Além disso, consistente com a avaliação por BICR, os resultados da análise de DOR e TRO baseados na avaliação do pesquisador também demonstraram um benefício significativo do tratamento com amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede. A DOR média foi de 15,28 meses (IC de 95%: 10,87; NE) e a análise de TRO demonstrou atividade antitumoral significativamente melhor com um TRO de 66,0% (IC de 95%: 57,9; 73,5). O benefício de SLP do amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede em comparação a carboplatina e pemetrexede foi consistente entre os subgrupos pré-definidos de metástases cerebrais no início do estudo (sim ou não), idade (< 65 ou ≥ 65), sexo (masculino ou feminino), raça (asiático ou não asiático), peso (< 80 kg ou ≥ 80 kg), status de desempenho ECOG (0 ou 1) e histórico de tabagismo (sim ou não). Vide Figura 9.

Figura 9: Forest Plot: Análise de subgrupo de SLP – NSC3001

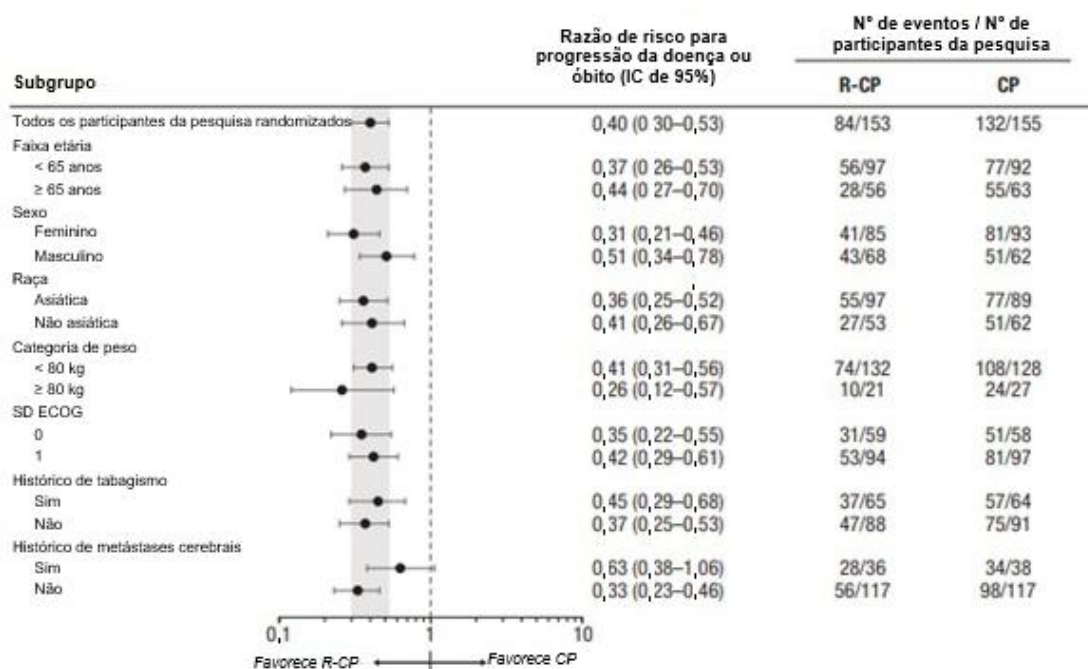
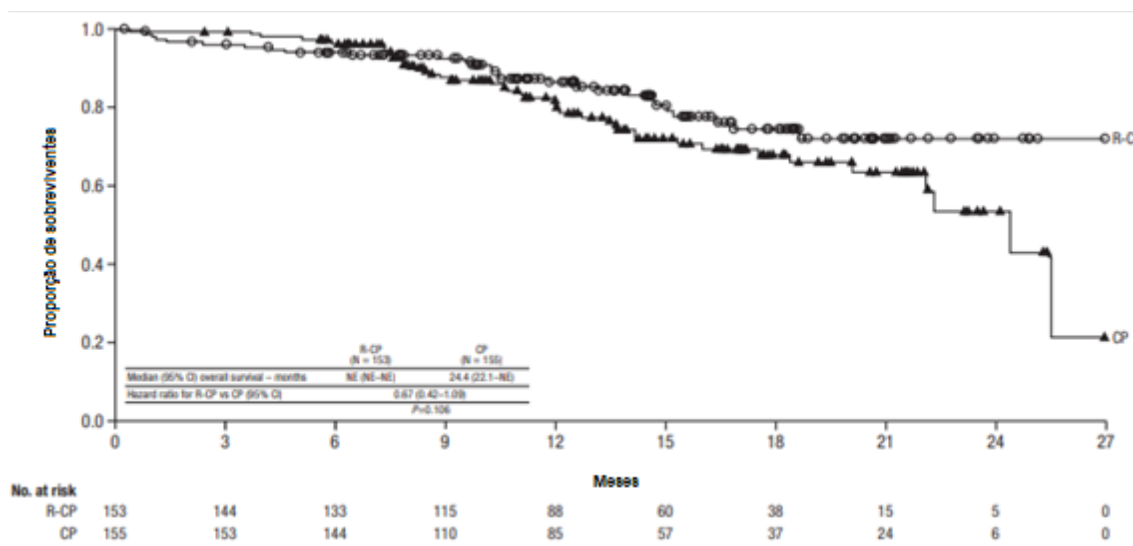


Figura 10: Curva de Kaplan-Meier de SG em pacientes com CPNPC não tratados anteriormente por avaliação BICR



Resultados Relatados pelos Pacientes

Os sintomas relatados pelos pacientes e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foram eletronicamente coletados usando EORTC QLQ-C30 e o PROMIS-PF. Esses instrumentos foram administrados aproximadamente uma vez a cada 6 semanas até o final do tratamento. Eles foram então administrados 30 dias após a última dose do

tratamento e, depois, a cada 12 semanas por um ano. A adesão foi alta no período basal (> 97%) e durante o tratamento (> 80% até o Ciclo 31) em ambos os braços. No período basal, os pacientes de ambos os braços de tratamento relataram baixa carga de sintomas e altos níveis de funcionalidade.

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

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

CPNPC previamente tratado com Mutações de Inserção no éxon 20 do EGFR – Monoterapia

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

A idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 42–84), sendo que 9% dos pacientes ≥ 75 anos de idade; 59% eram do sexo feminino; 49% eram asiáticos e 37% eram caucasianos. O número mediano de terapias anteriores foi de 2 (faixa: 1 a 7 terapias). No período basal, 99% apresentaram status de desempenho ECOG de 0 ou 1 (99%); 53% nunca fumaram; 75% tinham câncer em Estágio IV; e 22% tinham tratamento anterior para metástases cerebrais. As inserções no éxon 20 foram observadas em 8 resíduos diferentes; os resíduos mais comuns foram A767 (24%), S768 (16%), D770 (11%) e N771 (11%).

Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 10.

Tabela 10: Resultados de eficácia para EDI1001 (CHRYSLIS)

	Tratamento anterior com Quimioterapia à Base de Platina (N=81)
Taxa de Resposta Global^{a,b} (IC de 95%)	40% (29%; 51%)
Resposta completa	4%
Resposta parcial	36%
Taxa de Benefício Clínico^{a,c} (IC de 95%)	74% (63%; 83%)
Duração da Resposta^a (DOR)	

Mediana (IC de 95%), meses ^d	11,1 (6,9, NE)
Pacientes com DOR $\geq$ 6 meses	63%
Sobrevida Livre de Progressão Mediana^a (IC de 95%), meses	8,3 (6,5; 10,9)
Tempo Mediano até a Falha do Tratamento (IC de 95%), meses	7,7 (5,6; 10,6)
Sobrevida Global Mediana (IC de 95%), meses	22,8 (14,6; NE)

a. Análise Central Independente Cega pelo RECIST v1.1

b. Resposta confirmada.

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

d. Com base na estimativa de Kaplan-Meier.

NE = Não Estimável

Atividade antitumoral foi observada em todas as variantes de mutação.

Referências bibliográficas:

1. Minchom AR, Krebs MG, Cho BC, et al. Subcutaneous amivantamab (ami) in patients (pts) with advanced solid malignancies: The PALOMA study—Updated safety and identification of the recommended phase 2 dose. J Clin Oncol 2023;41(16):suppl (June 01, 2023) 9126-9126 [abstract].
2. Caicun Zhou, M.D., Ph.D., et. al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med 2023; 389:2039-2051 DOI: 10.1056/NEJMoa2306441. Nov. 2023.
3. A. Passaro, et. al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in *EGFR*-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Annals of Oncology. Oct. 2023.
4. PARK, K.; HAURA, E.; LEIGHL, N. et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion – Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. In: Journal of Clinical Oncology, 2021. <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.00662>.
5. ZHOU, C.; TANG, B.C.; CHO, B. L. et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. In: The New England Journal of Medicine, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2306441.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco.

A formulação subcutânea de **Rybrevant® SC** contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20). A rHuPH20 atua local e transitoriamente para degradar o hialuronano [(HA), um glicoaminoglicano naturalmente encontrado em todo o corpo] na matriz extracelular do espaço subcutâneo, clivando a ligação entre os dois açúcares (N-acetilglicosamina e ácido glucurônico) que compõem o HA. A rHuPH20 tem uma meia-vida na pele de menos de 30 minutos. Os níveis de hialuronano nos tecidos subcutâneos retornam ao normal dentro de 24 a 48 horas devido à

rápida biossíntese do hialuronano.

Mecanismo de Ação

O amivantamabe é um anticorpo biespecífico EGFR-MET completamente humano à base de IgG1 e de baixa fucose com atividade imunológica direcionada às células que tem como alvos tumores com mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) resistentes e ativadoras e mutações e amplificações do receptor do fator de transição mesenquimal-epitelial (MET). O amivantamabe liga-se aos domínios extracelulares de EGFR e MET.

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

Efeitos Farmacodinâmicos

Após a primeira dose completa de **Rybrevant® SC** as concentrações médias séricas do EGFR e do MET diminuíram substancialmente e permaneceram suprimidas durante todo o tratamento para todas as doses estudadas.

Albumina

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

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antidrogas é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Diferenças nos métodos do ensaio impedem comparações significativas da incidência de anticorpos antidrogas (ADA) nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos antidrogas em outros estudos, incluindo os de **Rybrevant® SC** ou de outros produtos de amivantamabe ou outros produtos de hialuronidase. Entre os 729 pacientes que receberam monoterapia com **Rybrevant® SC** ou como parte da terapia combinada, 1 participante (0,4%) foram positivos para anticorpos emergentes ao tratamento com amivantamabe. Devido ao baixo risco e à baixa incidência de imunogenicidade ao amivantamabe, o efeito da imunogenicidade permanece desconhecido. Entre os 741 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** como monoterapia ou como parte da terapia combinada, 66 pacientes (9%) foram positivos para anticorpos emergentes ao tratamento com rHuPH20. A imunogenicidade a rHuPH20 observada nesses pacientes não impactou a farmacocinética do amivantamabe.

Propriedades Farmacocinéticas

A exposição ao **Rybrevant® SC** aumenta de forma proporcional à dose nas doses estudadas de 1050 mg (1400 mg

para peso corporal ≥ 80 kg), 1600 mg (2240 mg para peso corporal ≥ 80 kg) e 2560 mg (3360 mg para peso corporal ≥ 80 kg). A concentração máxima do **Rybrevent® SC**, tanto na monoterapia quanto em combinação com lazertinibe ou carboplatina-pemetrexede, é tipicamente observada no final da dosagem semanal (Ciclo 2, Dia 1). Para o regime de dosagem a cada 2 semanas, a média geométrica (%CV) da concentração máxima do **Rybrevent® SC** após a 4ª dose semanal foi de 335 µg/mL (32,7%). A $AUC_{1\text{semana}}$ média aumentou 3,5 vezes desde a primeira dose ao Dia 1 do Ciclo 2. O estado de equilíbrio do **Rybrevent® SC** é alcançado por volta da Semana 13. A média geométrica (%CV) da concentração no estado de equilíbrio do **Rybrevent® SC** no Dia 1 do Ciclo 4 foi de 206 µg/mL (39,1%).

Para o regime de dosagem a cada 3 semanas, a média geométrica (%CV) da concentração máxima do **Rybrevent® SC** após a 3ª dose semanal foi de 464 µg/mL (23,5%). A $AUC_{1\text{semana}}$ média aumentou 4,5 vezes da primeira dose ao Dia 1 do Ciclo 2. O estado de equilíbrio do **Rybrevent® SC** é alcançado por volta da Semana 13. A média geométrica (%CV) da concentração no estado de equilíbrio do **Rybrevent® SC** no Dia 1 do Ciclo 4 foi de 218 µg/mL (41,9%).

Para o regime de dosagem a cada 4 semanas, a média geométrica (%CV) da concentração mínima máxima de **Rybrevent® SC** após a 4ª dose semanal foi de 350 µg/mL (30,5%). A média geométrica (%CV) da concentração mínima em estado de equilíbrio (steady state) de **Rybrevent® SC** no Ciclo 4 Dia 1 foi de 129 µg/mL (52,2%).

A Tabela 11 lista as médias geométricas (%CV) das concentrações máximas observadas ($C_{\min}$ do Dia 1 do Ciclo 2), área sob a curva de concentração-tempo ($AUC_{\text{Dia 1-15}}$) do Ciclo 2 e $C_{\min}$ do Dia 1 do Ciclo 4 após as doses recomendadas a cada 2 semanas de amivantamabe administradas por via subcutânea e intravenosa em pacientes com CPNPC.

Tabela 11: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos séricos do amivantamabe em pacientes com CPNPC (Estudo PALOMA-3)

Parâmetro	Rybrevent® SC 1600 mg (2240 mg para peso corporal ≥ 80 kg)	amivantamabe intravenoso 1050 mg (1400 mg para peso corporal ≥ 80 kg)
	Média Geométrica (%CV)	
Ciclo 2 Dia 1 $C_{\min}$ (µg/mL)	335 (32,7%)	293 (31,7%)
Ciclo 2 $AUC_{(\text{Dia 1-15})}$ (µg.h/mL)	135,861 (30,7%)	131,704 (24,0%)
Ciclo 4 Dia 1 $C_{\min}$ (µg/mL)	206 (39,1%)	144 (41,5%)

Absorção

Após administração subcutânea, a média geométrica (%CV) da biodisponibilidade do amivantamabe é de 66,6% (14,9%), com um tempo médio para atingir a concentração máxima de 3 dias.

Distribuição

A média geométrica (%CV) do volume total de distribuição para o amivantamabe administrado por via subcutânea é de 5,69 L (23,8%).

Eliminação

O amivantamabe é eliminado por depurações mediadas por alvo linear e não linear saturáveis após administração subcutânea. A média geométrica estimada (%CV) da CL linear e da meia-vida terminal associada é de 0,224 L/dia (26,0%) e 18,8 dias (34,3%), respectivamente.

Populações especiais

Pediátrica (17 anos de idade ou menos)

A farmacocinética do **Rybrevent[®] SC** em pacientes pediátricos não foi investigada.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do amivantamabe com base na idade (28-85 anos).

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

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

Gênero

O clearance de amivantamabe foi 21% mais alto em homens do que em mulheres; entretanto, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de amivantamabe com base em gênero com dosagem escalonada por peso.

Peso

Aumentos no peso corporal aumentaram o volume de distribuição e o clearance do **Rybrevant® SC**. Com as doses recomendadas em função do peso, as exposições ao **Rybrevant® SC** foram comparáveis entre os pacientes que pesavam < 80 kg e receberam 1600 mg (a cada duas semanas)/2400 mg (a cada três semanas) /3520 mg (dosagem a cada 4 semanas) e os pacientes que pesavam ≥ 80 kg e receberam 2240 mg (a cada duas semanas)/3360 mg (a cada três semanas) /4640 mg (dosagem a cada 4 semanas).

Informações não clínicas

Em estudos de toxicidade por doses repetidas em macacos *cynomolgus*, amivantamabe foi bem tolerado em doses semanais de até 120 mg/kg por via intravenosa durante 6 semanas ou 3 meses (equivalente a 8 à 9 vezes a $C_{\text{máx}}$ e equivalente a 6 à 7 vezes a AUC da exposição humana para doses subcutâneas de 1600 mg (2240 mg se ≥ 80 kg)). Não houve efeitos na função dos sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso. A patologia clínica demonstrou elevações não adversas nos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e globulinas, e reduções não adversas na albumina em comparação ao grupo controle. Todos esses valores retornaram às faixas normais em grupos de recuperação. Um estudo de tolerância subcutânea local evidenciou que amivantamabe foi bem tolerado nos locais de injeção em macacos *cynomolgus* que receberam duas doses semanais de 125 mg/kg.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

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

Toxicologia Reprodutiva

Nenhum estudo de toxicologia reprodutiva foi realizado para avaliar os efeitos potenciais de amivantamabe.

Nenhuma exposição sistêmica à hialuronidase foi detectada em macacos que receberam 220000 U/kg por via subcutânea (pelo menos 118 vezes mais alta que a dose humana) e não houve efeitos no desenvolvimento embrionário em camundongos grávidas que receberam 330000 U/kg de hialuronidase por via subcutânea diariamente durante a organogênese, o que é pelo menos 45 vezes maior do que a dose humana.

Não houve efeitos no desenvolvimento pré e pós-natal até a maturidade sexual em filhotes de camundongos tratados diariamente desde a implantação até a lactação com 990000 U/kg de hialuronidase por via subcutânea, o que é pelo menos 134 vezes maior do que as doses humanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Rybrevant® SC é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a amivantamabe ou a qualquer um

dos componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade e Reações Relacionadas à Administração

Rybrevant® SC pode causar hipersensibilidade e reações relacionadas à administração (RRA); sinais e sintomas de RRA incluem dispneia, rubor, febre, calafrios, desconforto no peito, hipotensão e vômitos. O tempo mediano para o início da RRA é de aproximadamente 2 horas. As reações locais no local da injeção são descritas separadamente em “9. REAÇÕES ADVERSAS”.

Rybrevant® SC com lazertinibe

Em PALOMA-3 (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), nos 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, todas as RRA de qualquer grau ocorreram em 13% dos pacientes, incluindo 0,5% de Grau 3. Dos pacientes que apresentaram RRA, 89% ocorreram com a dose inicial (Semana 1, Dia 1).

Pré-medicação com anti-histamínicos, antipiréticos e glicocorticoides e administrar **Rybrevant® SC** conforme recomendado (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – pré-medicações Recomendadas”).

Monitore os pacientes quanto a quaisquer sinais ou sintomas de reações relacionadas à administração durante a injeção em um ambiente onde medicamentos e equipamentos de ressuscitação cardiopulmonar estejam disponíveis. Interrompa a injeção de **Rybrevant® SC**, se houver suspeita de RRA. Retome o tratamento após a resolução dos sintomas ou descontinue permanentemente o **Rybrevant® SC** com base na gravidade (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Modificações de Dose”).

Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite

Rybrevant® SC pode causar doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave ou fatal.

Rybrevant® SC com lazertinibe

Em PALOMA-3 (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, DPI/pneumonite ocorreu em 6%, incluindo Grau 3 em 1%, Grau 4 em 1,5% e casos fatais em 1,9%. No total, 5% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevant® SC** e lazertinibe devido a DPI/pneumonite.

Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe

No estudo MARIPOSA (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 421 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, DPI/pneumonite ocorreu em 3,1%, incluindo Grau 3 em 1% e Grau 4

em 0,2% dos pacientes. Houve um caso fatal de DPI/pneumonite, e 2,9% dos pacientes descontinuaram permanentemente o amivantamabe intravenoso e o lazertinibe devido à DPI/pneumonite.

Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede

Com base na população de segurança agrupada (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 281 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, DPI/pneumonite ocorreu em 2,1%, incluindo 1,8% de DPI/pneumonite Grau 3. Destes, 2,1% dos pacientes descontinuaram permanentemente o amivantamabe intravenoso devido à DPI/pneumonite.

Amivantamabe intravenoso em monoterapia

No estudo CHRYSALIS (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 302 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso como agente único, DPI/pneumonite ocorreu em 3,3%, incluindo 0,7% Grau 3. Três pacientes (1%) descontinuaram permanentemente o amivantamabe intravenoso devido à DPI/pneumonite.

Monitore os pacientes quanto a novos ou agravamento dos sintomas indicativos de DPI/pneumonite (por exemplo, dispneia, tosse, febre). Interrompa imediatamente o **Rybrevant® SC** em pacientes com suspeita de DPI/pneumonite e descontinue permanentemente se a DPI/pneumonite for confirmada (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Eventos Tromboembólicos Venosos (TEV) com uso concomitante de lazertinibe

Rybrevant® SC em combinação com lazertinibe pode causar eventos graves ou fatais de tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Sem a anticoagulação profilática, a maioria desses eventos ocorreu durante os primeiros quatro meses de terapia (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Rybrevant® SC com lazertinibe

Em PALOMA-3 (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), nos 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, eventos tromboembólicos venosos (TEV) de todos os graus ocorreram em 11%, sendo 1,5% de Grau 3. Dos 206 pacientes tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, 80% receberam anticoagulação profilática no início do estudo. Nos 164 pacientes tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe que receberam anticoagulação profilática, TEV de todos os graus ocorreram em 7%. Nos 42 pacientes tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe que não receberam anticoagulação profilática, TEV de todos os graus ocorreram em 17%. No total, 0,5% dos pacientes apresentaram TEV levando à redução de dose de **Rybrevant® SC**, e nenhum paciente precisou descontinuar permanentemente o tratamento. O tempo mediano até o aparecimento de TEV foi de 95 dias (intervalo: 17 a 390).

Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe

No estudo MARIPOSA (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 421 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, eventos tromboembólicos venosos (TEV) ocorreram em 36%, incluindo Grau 3 em 10% e Grau 4 em 0,5% dos pacientes. TEVs durante o estudo ocorreram em 1,2% dos pacientes (n=5)

enquanto recebiam terapia anticoagulante. Houve dois casos fatais de TEV (0,5%); 9% dos pacientes apresentaram TEV levando à interrupção de dose do amivantamabe intravenoso, 1% apresentou TEV levando à redução de dose, e 3,1% tiveram TEV levando à descontinuação permanente do amivantamabe intravenoso. O tempo mediano até o início dos TEVs foi de 84 dias (intervalo: 6 a 777 dias).

Administre anticoagulação profilática= durante os primeiros quatro meses de tratamento. O uso de antagonistas da vitamina K não é recomendado.

Monitore os sinais e sintomas de TEV e trate conforme clinicamente indicado. Suspenda **Rybrevant® SC** e lazertinibe com base na gravidade (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Assim que o tratamento com anticoagulantes tiver sido iniciado, retomar **Rybrevant® SC** e lazertinibe na mesma dose a critério do profissional de saúde (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

No caso de recorrência de TEV apesar da terapia de anticoagulação, descontinue permanentemente **Rybrevant® SC**. O tratamento pode continuar com lazertinibe na mesma dose a critério do profissional de saúde (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Consulte as informações de prescrição de lazertinibe para modificações de dosagem recomendadas.

Reações Dermatológicas Adversas

Rybrevant® SC pode causar erupção cutânea grave (incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET), dermatite acneiforme), prurido e pele seca.

Rybrevant® SC com lazertinibe

Em PALOMA-3 (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), nos 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, erupção cutânea ocorreu em 80% dos pacientes, incluindo Grau 3 em 17% e Grau 4 em 0,5%. Erupção cutânea que levou à redução de dose ocorreu em 11% dos pacientes, e **Rybrevant® SC** foi permanentemente descontinuado devido a erupção cutânea em 1,5% dos pacientes.

Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe

No estudo MARIPOSA (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 421 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, erupção cutânea ocorreu em 86%, incluindo 26% de Grau 3. O tempo mediano até o início da erupção cutânea foi de 14 dias (intervalo: 1 a 556 dias). Erupção cutânea levando à interrupção de dose do amivantamabe intravenoso ocorreu em 37% dos pacientes, erupção cutânea levando à redução de dose ocorreu em 23% dos pacientes, e erupção cutânea levando à descontinuação permanente do amivantamabe intravenoso ocorreu em 5% dos pacientes.

Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede

Com base na população de segurança agrupada (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 281 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, erupção cutânea ocorreu em 82%,

incluindo 15% de Grau 3. Erupção cutânea levando à redução de dose ocorreu em 14% dos pacientes, e 2,5% descontinuaram permanentemente o amivantamabe intravenoso e 3,1% descontinuaram o pemetrexede.

Amivantamabe intravenoso em monoterapia

No estudo CHRYSALIS (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 302 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso como agente único, erupção cutânea ocorreu em 74%, incluindo 3,3% de Grau 3. O tempo mediano até o início do erupção cutânea foi de 14 dias (intervalo: 1 a 276 dias). Erupção cutânea levando à redução de dose ocorreu em 5% dos pacientes, e o amivantamabe intravenoso foi descontinuado permanentemente devido ao erupção cutânea em 0,7% dos pacientes. Necrólise epidérmica tóxica (NET) ocorreu em um paciente (0,3%) tratado com amivantamabe intravenoso como agente único.

Instrua os pacientes a limitar a exposição ao sol durante e por 2 meses após o tratamento com **Rybrevant® SC**. Aconselhe os pacientes a usar roupas de proteção e protetor solar de amplo espectro UVA/UVB. Um creme emoliente livre de álcool (por exemplo, livre de isopropanol, livre de etanol) é recomendado para pele seca.

Ao iniciar o tratamento com **Rybrevant® SC**, administre creme emoliente sem álcool (por exemplo, sem isopropanol, sem etanol) para reduzir o risco de reações adversas dermatológicas. Considere medidas profiláticas (por exemplo, uso de antibióticos orais) para reduzir o risco de reações adversas dermatológicas. Se as reações cutâneas se desenvolverem, inicie corticosteroides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Para reações de Grau 3, adicione esteroides orais e considere a consulta dermatológica. Encaminhe prontamente os pacientes que apresentarem erupção cutânea grave, aparência ou distribuição atípica, ou falta de melhora dentro de 2 semanas a um dermatologista. Suspenda, reduza a dose ou descontinue permanentemente **Rybrevant® SC** com base na gravidade (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Toxicidade Ocular

Rybrevant® SC pode causar toxicidade ocular, incluindo ceratite, sintomas de olho seco, vermelhidão conjuntival, visão embaçada, comprometimento visual, coceira ocular, prurido ocular e uveíte.

Rybrevant® SC com lazertinibe

Em PALOMA-3 (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), nos 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, toxicidade ocular de todos os graus ocorreu em 13%, incluindo 0,5% de Grau 3.

Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe

No estudo MARIPOSA (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 421 pacientes tratados com amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, toxicidade ocular ocorreu em 16%, incluindo 0,7% de toxicidade ocular de Grau 3 ou 4.

Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede

Com base na população de segurança agrupada (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 281 pacientes que receberam

amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, toxicidade ocular ocorreu em 16%. Todos os eventos foram de Grau 1 ou 2.

Amivantamabe intravenoso em monoterapia

No estudo CHRYSALIS (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”), em 302 pacientes tratados com amivantamabe intravenoso, ceratite ocorreu em 0,7% e uveíte ocorreu em 0,3%. Todos os eventos foram de Grau 1–2.

Encaminhe prontamente os pacientes que apresentarem novos ou piora dos sintomas oculares a um oftalmologista. Suspenda, reduza a dose ou descontinúe permanentemente **Rybrevant® SC** com base na gravidade (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Toxicidade embriofetal

Com base em seu mecanismo de ação e achados de modelos animais, **Rybrevant® SC** pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. A administração de outras moléculas inibidoras de EGFR a animais grávidas resultou em um aumento da incidência de comprometimento do desenvolvimento embriofetal, embriofetalidade e aborto. Verifique a possibilidade de gravidez. Aconselhe as mulheres grávidas e mulheres com potencial reprodutivo sobre o risco potencial para o feto. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrevant® SC** (vide “Gravidez e Lactação”).

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas

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

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez (Categoria C)

Resumo de Risco

Com base no mecanismo de ação e nos achados em modelos animais, **Rybrevant® SC** pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida. Não há dados disponíveis sobre o uso de **Rybrevant® SC** em mulheres grávidas ou dados animais para avaliar o risco de **Rybrevant® SC** na gravidez. O bloqueio ou degradação de EGFR em modelos animais resultou no comprometimento do desenvolvimento embriofetal, incluindo efeitos no desenvolvimento placentário, pulmonar, cardíaco, cutâneo e neural. A ausência de sinalização de EGFR ou MET resultou em embriofetalidade, malformações e morte pós-natal em animais (vide “Dados”). Informe as mulheres grávidas e mulheres com potencial reprodutivo sobre o risco potencial para o feto.

Na população geral dos EUA, o risco estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e de 15% a 20%, respectivamente.

Dados

Dados em Animais

Rybrevant® SC para administração subcutânea contém amivantamabe e hialuronidase.

Amivantamabe: Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos do amivantamabe na reprodução e desenvolvimento fetal; no entanto, com base em seu mecanismo de ação, **Rybrevant® SC** pode causar danos fetais ou anomalias de desenvolvimento. Em camundongos, o EGFR é criticamente importante nos processos reprodutivos e de desenvolvimento, incluindo implantação de blastocisto, desenvolvimento placentário e sobrevivência e desenvolvimento embriofetal/pós-natal. A redução ou eliminação da sinalização de EGFR embriofetal ou materna pode prevenir a implantação, pode causar perda embriofetal em vários estágios da gestação (por meio de efeitos no desenvolvimento da placenta) e pode causar anomalias de desenvolvimento e morte precoce em fetos sobreviventes. Resultados de desenvolvimento adversos foram observados em vários órgãos em embriões/neonatos de camundongos com interrupção da sinalização de EGFR. Da mesma forma, a supressão de MET ou seu ligante HGF foi embrionariamente letal devido a graves defeitos no desenvolvimento da placenta e os fetos exibiram defeitos no desenvolvimento muscular em vários órgãos. Sabe-se que o IgG1 humana atravessa a placenta; portanto, o amivantamabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Hialuronidase: Em um estudo embriofetal, camundongos foram doseados diariamente por injeção subcutânea durante o período de organogênese com hialuronidase (humana recombinante) em níveis de dose de até 2.200.000 U/kg, o que é > 3600 vezes maior do que a dose humana. O estudo não encontrou evidências de teratogenicidade. Redução do peso fetal e aumento no número de reabsorções fetais foram observados, sem efeitos encontrados em uma dose diária de 360.000 U/kg, que é > 600 vezes maior do que a dose humana. Em um estudo de reprodução peri e pós-natal, camundongos foram doseados diariamente por injeção subcutânea com hialuronidase (humana recombinante) desde a implantação até a lactação e desmame em níveis de dose de até 1.100.000 U/kg, o que é > 1800 vezes maior do que a dose humana. O estudo não encontrou efeitos adversos na maturação sexual, aprendizagem e memória ou fertilidade da prole.

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

Lactação

Resumo de Riscos

Não existem dados sobre a presença de amivantamabe no leite humano, ou seus efeitos sobre a criança amamentada ou na produção de leite. Sabe-se que a IgG materna está presente no leite materno. Os efeitos da exposição gastrointestinal local e da exposição sistêmica limitada ao **Rybrevant® SC** na criança amamentada são desconhecidos. Devido ao potencial de reações adversas graves de **Rybrevant® SC** em crianças amamentadas, aconselhe as mulheres a não amamentarem durante o tratamento com **Rybrevant® SC** e por 3 meses após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Pacientes do sexo feminino e masculino em Potencial Reprodutivo

Rybrevant® SC pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida (vide “Gravidez, Lactação e Fertilidade”).

Testes de Gravidez

Verifique o status de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o **Rybrevant® SC** (vide “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas – Populações especiais”).

Contracepção

Mulheres

Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar contracepção eficaz durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrevant® SC**.

Uso Pediátrico

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

Uso em Idosos

Dos 206 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe (a cada duas semanas), no estudo PALOMA-3, 35% tinham ≥ 65 anos de idade e 9% tinham ≥ 75 anos de idade.

Não foram observadas diferenças clinicamente importantes na segurança ou eficácia entre pacientes com ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens.

A segurança do **Rybrevant® SC** em combinação com outros fármacos antineoplásicos ou como monoterapia para suas indicações aprovadas (vide “1. INDICAÇÕES”) foi estabelecida em estudos adequados e bem controlados de amivantamabe intravenoso em combinação com outros fármacos antineoplásicos e como monoterapia.

- Dos 421 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe no estudo MARIPOSA, 45% tinham ≥ 65 anos de idade e 12% tinham ≥ 75 anos de idade.
- Dos 130 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexed no estudo MARIPOSA-2, 40% tinham ≥ 65 anos de idade e 10% tinham ≥ 75 anos de idade.
- Dos 151 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexed no estudo PAPILLON, 37% tinham ≥ 65 anos de idade e 8%

tinham ≥ 75 anos de idade.

- Dos 302 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com amivantamabe intravenoso como monoterapia no estudo CHRYSALIS, 39% tinham ≥ 65 anos de idade e 11% tinham ≥ 75 anos de idade.

Nenhuma diferença clinicamente importante em segurança ou eficácia foi observada entre pacientes com ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Frascos não abertos

Consulte a data de validade na embalagem externa.

Prazo de validade da seringa preparada

As seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se a administração imediata não for possível, armazene a solução de **Rybrevant® SC** refrigerada entre 2°C e 8°C por até 24 horas, seguido por temperatura ambiente de 15°C a 30°C por até 24 horas. Descarte a seringa preparada se armazenada por mais de 24 horas refrigerada ou mais de 24 horas em temperatura ambiente. Se armazenado na geladeira, permita que a solução chegue à temperatura ambiente antes da administração.

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

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

Antes do usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Rybrevant® SC é para uso subcutâneo apenas. **Rybrevant® SC** possui instruções de posologia e modo de usar diferentes do amivantamabe intravenoso. Não administrar por via intravenosa.

Rybrevant® SC deve ser administrado por um profissional de saúde com auxílio médico apropriado para tratar

reações relacionadas à administração (RRAs), caso ocorram (vide “Advertências e Precauções”).

Administre pré-medicações antes de cada dose de **Rybrevant® SC** conforme recomendado (vide “POSOLOGIA E MODO DE USAR – Pré-medicações Recomendadas”).

Antes do início de **Rybrevant® SC**, o status de mutação EGFR em tecido tumoral ou amostras de plasma deve ser estabelecido usando um teste validado. O teste pode ser realizado a qualquer momento desde o diagnóstico inicial até o início da terapia; o teste não precisa ser repetido uma vez que o status de mutação EGFR tenha sido estabelecido (vide “Efeitos Farmacodinâmicos - Estudos clínicos”). Se nenhuma mutação for detectada em uma amostra de plasma, teste o tecido tumoral.

Para pacientes que estão atualmente recebendo a formulação intravenosa de amivantamabe, a formulação subcutânea de **Rybrevant® SC** pode ser usada como uma alternativa à formulação intravenosa de amivantamabe, começando na próxima dose programada.

Para pacientes que estão atualmente recebendo a formulação subcutânea de **Rybrevant® SC** em um regime de dosagem a cada 2 semanas, um regime de dosagem a cada 4 semanas pode ser usado como uma alternativa, começando na próxima dose programada.

Dosagem – adultos (≥ 18 anos)

Rybrevant® SC em monoterapia ou em combinação com lazertinibe (a cada 4 semanas a cada 2 semanas)

A dose recomendada de **Rybrevant® SC** em monoterapia ou em combinação com lazertinibe, com base no peso corporal no período basal, são fornecidas na Tabela 12 (a cada 4 semanas) e Tabela 13 (a cada 2 semanas).

Tabela 12: Dose Recomendada e Esquema de Dose para Rybrevant® SC em combinação com lazertinibe ou monoterapia (dose a cada 4 Semanas)

Peso corporal no período basal*	Dose recomendada	Esquema de dose
Menos de 80 kg	1600 mg	• Semanalmente (total de 4 doses) das Semanas 1 a 4
	3520 mg	• A cada 4 semanas a partir da Semana 5 em diante
Maior ou igual a 80 kg	2240 mg	• Semanalmente (total de 4 doses) das Semanas 1 a 4
	4640 mg	• A cada 4 semanas a partir da Semana 5 em diante

* Não é necessário ajuste de dose para alterações subsequentes no peso corporal.

Tabela 13: Dose Recomendada e Esquema de Dose para Rybrevant® SC em combinação com lazertinibe ou monoterapia (dose a cada 2 Semanas)

Peso corporal no período basal*	Dose recomendada	Esquema de dose
Menos de 80 kg	1600 mg	• Semanalmente (total de 4 doses) das Semanas 1 a 4 • A cada 2 semanas a partir da Semana 5 em diante
Maior ou igual a 80 kg	2240 mg	• Semanalmente (total de 4 doses) das Semanas 1 a 4 • A cada 2 semanas a partir da Semana 5 em diante

* Não é necessário ajuste de dose para alterações subsequentes no peso corporal.

Quando usado em combinação com lazertinibe, **Rybrevant® SC** deve ser administrado a qualquer momento após lazertinibe, quando administrado no mesmo dia. Consulte os Efeitos Farmacodinâmicos - Estudos clínicos e as informações de prescrição do fabricante para obter instruções de dosagem para lazertinibe.

Rybrevant® SC em combinação com carboplatina e pemetrexede (a cada 3 semanas)

As dosagens recomendadas de **Rybrevant® SC**, quando usado em combinação com carboplatina e pemetrexede (a cada 3 semanas), com base no peso corporal no período basal, são fornecidas na Tabela 14.

Tabela 14: Dose recomendada e esquema de dose para Rybrevant® SC em combinação com carboplatina e pemetrexede (dose a cada 3 semanas)

Peso Corporal no período basal*	Dose Recomendada	Esquema de Dosagem
Menos de 80 kg	1600 mg	Primeira dose na Semana 1, Dia 1
	2400 mg	• Semanalmente (total de 3 doses) das Semanas 2 a 4 • A cada 3 semanas a partir da Semana 7 em diante
Maior ou igual a 80 kg	2240 mg	Primeira dose na Semana 1, Dia 1
	3360 mg	• Semanalmente (total de 3 doses) das Semanas 2 a 4 • A cada 3 semanas a partir da Semana 7 em diante

* Não é necessário ajuste de dose para alterações subsequentes no peso corporal.

Quando usado em combinação com carboplatina e pemetrexede, **Rybrevant® SC** deve ser administrado após carboplatina e pemetrexede na seguinte ordem: pemetrexede, carboplatina e então **Rybrevant® SC**. Consulte os Efeitos Farmacodinâmicos - Estudos clínicos e as informações de prescrição do fabricante para obter as instruções de dosagem de carboplatina e pemetrexede.

Duração do tratamento

Recomenda-se que os pacientes sejam tratados com **Rybrevant® SC** até toxicidade inaceitável ou falta de benefício clínico.

Pré-medicações recomendadas

Antes da injeção inicial de **Rybrevant® SC** (Semana 1, Dia 1), administre anti-histamínicos, antipiréticos e glicocorticoides para reduzir o risco de RRAs. Para doses subsequentes, administre anti-histamínicos e antipiréticos. Administre glicocorticoides conforme necessário.

Tabela 15: Pré-Medicamentos

Medicamento	Dose	Via de administração	Janela de dosagem antes da administração de Rybrevant® SC
Anti-histamínico*	difenidramina (25 a 50 mg) ou equivalente	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Antipirético*	paracetamol/acetaminofeno (650 a 1000 mg) ou equivalente	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Glicocorticoide‡	dexametasona (20 mg) ou equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos
		Oral	Pelo menos 60 minutos
Glicocorticoide§	dexametasona (10 mg) ou equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos
		Oral	60 a 90 minutos

* Necessário em todas as doses.

‡ Necessário na dose inicial (Semana 1, Dia 1). Ou na próxima dose subsequente no caso de uma reação relacionada à administração.

§ Opcional para doses subsequentes.

Dose(s) perdida(s)

Para um esquema de dose a cada 4 semanas ou a cada 2 semanas:

- Se uma dose de **Rybrevant® SC** for perdida entre as Semanas 1 a 4, administre dentro de 24 horas.
- Se uma dose de **Rybrevant® SC** for perdida a partir da Semana 5 em diante, administre dentro de 7 dias.

Para um esquema de dose a cada 3 semanas:

- Se uma dose de **Rybrevant® SC** for perdida entre as Semanas 1 a 3, administre dentro de 24 horas.
- Se uma dose de **Rybrevant® SC** for perdida a partir da Semana 4 em diante, administre dentro de 7 dias.

Se a dose perdida não for administrada de acordo com estas orientações, não administre a dose perdida. Administre a próxima dose conforme o esquema de dose usual.

Modificações de Dose

As reduções de dose recomendadas para reações adversas estão listadas na Tabela 16.

Tabela 16: Reduções de dose de Rybrevant® SC quanto a Reações Adversas

Dose na qual a reação adversa ocorreu	1ª Redução de Dose	2ª Redução de Dose	3ª Redução de Dose
1600 mg	1050 mg*	700 mg†	Descontinuar Rybrevant® SC
2240 mg	1600 mg‡	1050 mg*	
2400 mg	1600 mg‡	1050 mg*	
3360 mg	2240 mg§	1600 mg‡	
3520 mg	2400 mg¶	1600 mg‡	
4640 mg	3360 mg#	2240 mg§	

* O volume da dose deve ser 6,6 mL para a dose de 1050 mg.

† O volume da dose deve ser 4,4 mL para a dose de 700 mg.

‡ O volume da dose deve ser 10 mL para a dose de 1600 mg.

§ O volume da dose deve ser 14 mL para a dose de 2240 mg.

¶ O volume da dose deve ser 15 mL para a dose de 2400 mg.

O volume da dose deve ser 21 mL para a dose de 3360 mg.

As modificações de dose recomendadas e o manejo para reações adversas estão fornecidos na Tabela 17.

Tabela 14: Modificações de Dosagem e Manejo Recomendados para Reações Adversas de Rybrevant® SC

Reação Adversa	Severidade	Modificação de Dose
Reações Relacionadas à Administração (RRAs) (vide “Advertências e Precauções”)	Grau 1-3	• Interrompa a injeção ao primeiro sinal de RRAs. • Medicamentos de suporte adicionais (por exemplo, glicocorticoides adicionais, anti-histamínicos, antipiréticos e antieméticos) devem ser administrados conforme clinicamente indicado. • Após a resolução dos sintomas, retome a administração de Rybrevant® SC. • Inclua corticosteroide com as pré-medicações antes da próxima dose (vide Tabela 15).
	Grau 4 recorrente ou Grau 3	Descontinue permanentemente o Rybrevant® SC .
Doença Pulmonar Intersticial / Pneumonite (vide “Advertências e Precauções”)	DPI/ pneumonite suspeita	Suspenda
	DPI/ pneumonite confirmada	Descontinue permanentemente
	Eventos com instabilidade clínica (por exemplo,	Suspenda Rybrevant® SC e lazertinibe até que o paciente esteja clinicamente estável. Depois disso, ambos os medicamentos

Eventos Tromboembólicos Venosos (TEV) (aplica-se à combinação com lazertinibe) (vide “Advertências e Precauções”)	insuficiência respiratória ou disfunção cardíaca)	podem ser retomados na mesma dose, a critério do médico.
	ETV recorrente apesar do nível terapêutico de anticoagulação	Descontinue permanentemente Rybrevant® SC ou lazertinibe. O tratamento pode continuar com Rybrevant® SC ou lazertinibe, mas não ambos, a critério do médico.
Reações Cutâneas e nas Unhas (vide “Advertências e Precauções”)	Grau 1	• Cuidados de suporte devem ser iniciados. • Reavaliar após 2 semanas.
	Grau 2	• Cuidados de suporte devem ser iniciados. • Se não houver melhora após 2 semanas, considere redução da dose (vide Tabela 16).
	Grau 3	• Cuidados de suporte devem ser iniciados. • Suspenda temporariamente até a melhora da reação adversa para ≤ Grau 2. • Reinicie em dose reduzida (vide Tabela 16).
	Grau 4 [incluindo condições graves de pele bolhosa, com bolhas ou esfoliação da pele (incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET))]	Descontinuar permanentemente Rybrevant® SC .
Outras Reações Adversas (vide “Reações Adversas”)	Grau 3	• Suspenda temporariamente até a melhora da reação adversa para ≤ Grau 1 ou ao nível basal. • Reinicie na mesma dose se a recuperação ocorreu dentro de 1 semana. • Considere descontinuar permanentemente se a recuperação não aconteceu dentro de 4 semanas.
	Grau 4	• Suspenda temporariamente até a melhora da reação adversa para ≤ Grau 1 ou ao nível basal. • Reinicie com dose reduzida (vide Tabela 16) se a recuperação ocorreu dentro de 4 semanas.

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

Modificações de dose recomendadas para Reações Adversas de Rybrevant® SC em combinação com lazertinibe

Ao administrar **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, se houver uma reação adversa que necessite de redução de dose após a suspensão do tratamento e resolução, reduza primeiro a dose de **Rybrevant® SC**.

Modificações de dose recomendadas para Reações Adversas de Rybrevant® SC em combinação com carboplatina e pemetrexede

Ao administrar **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede, modifique a dosagem de um ou mais medicamentos. Suspender ou descontinuar **Rybrevant® SC** conforme mostrado na Tabela 5. Consulte a informação de prescrição da carboplatina e do pemetrexede para informações adicionais sobre modificação de dose.

Populações Especiais

Pacientes Pediátricos (17 anos de idade ou menos)

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

Idosos (65 anos e mais)

Dos 77 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe a cada 4 semanas, 48% tinham ≥ 65 anos de idade e 4% tinham ≥ 75 anos de idade.

Dos 331 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe a cada duas 34% tinham ≥ 65 anos de idade e 10% tinham ≥ 75 anos de idade.

Dos 143 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede a cada três semanas, 46% tinham ≥ 65 anos de idade e 8% tinham ≥ 75 anos de idade.

Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes com ≥ 65 anos e pacientes mais jovens. Nenhum ajuste de dose é necessário (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Administração

Rybrevant® SC deve ser administrado por um profissional de saúde.

Para evitar erros de medicação, é importante verificar os rótulos dos frascos para garantir que o medicamento sendo preparado e administrado é **Rybrevant® SC** para injeção subcutânea e não amivantamabe intravenoso. A formulação subcutânea de **Rybrevant® SC** não é destinada para administração intravenosa e deve ser administrada apenas via injeção subcutânea.

Rybrevant® SC é de uso único e está pronto para uso.

Rybrevant® SC deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Não use se houver partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas presentes.

Prepare a seringa de dosagem em condições assépticas.

Cada volume de injeção não deve exceder 15 mL.

Preparação para administração

Consulte a tabela 18 para a preparação de **Rybrevant® SC**.

Tabela 18: Volumes de dose recomendados para Rybrevant® SC

Dose total (mg)	Volume da dose (mL)
1600	10
2240	14
2400	15
3360	21 †
3520	22 †
4640	29 †

† Divida o volume aproximadamente igualmente em duas seringas (Cada volume de injeção não deve exceder 15 mL).

Remova o(s) frasco(s) apropriado(s) de **Rybrevant® SC** do armazenamento refrigerado (2°C a 8°C).

Após remover do armazenamento refrigerado, equilibre **Rybrevant® SC** à temperatura ambiente (15°C a 30°C) por pelo menos 15 minutos. Não aqueça **Rybrevant® SC** de outra maneira. Não agite.

Retire o volume de injeção necessário de **Rybrevant® SC** do(s) frasco(s) para uma seringa de tamanho apropriado usando uma agulha de transferência (vide Tabela 18). Seringas menores requerem menos força durante a preparação e administração.

Se a preparação não exigir o conteúdo total do frasco, descarte o volume excedente de acordo com os requisitos locais.

Cada volume de injeção não deve exceder 15 mL. Divida as doses que requerem mais de 15 mL em volumes aproximadamente iguais em várias seringas.

Rybrevant® SC é compatível com agulhas de injeção de aço inoxidável, seringas de polipropileno e policarbonato, e conjuntos de infusão subcutânea de polietileno, poliuretano e policloreto de vinila. Uma solução de cloreto de sódio a 0,9% também pode ser usada para lavar um conjunto de infusão, se necessário.

Substitua a agulha de transferência por acessórios apropriados para transporte ou administração. O uso de uma agulha ou conjunto de infusão de 21G a 23G é recomendado para garantir facilidade de administração.

Armazenamento da seringa preparada

As seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se a administração imediata não for possível, armazene a solução de **Rybrevant® SC** refrigerada a 2°C a 8°C por até 24 horas, seguido por temperatura ambiente de 15°C a 30°C por até 24 horas. Descarte a seringa preparada se armazenada por mais de 24 horas refrigerada ou mais de 24 horas em temperatura ambiente. Se armazenado na geladeira, permita que a solução atinja a temperatura ambiente antes da administração.

Administração de Rybrevant® SC

- **Se apenas uma seringa de dosagem for necessária, o volume necessário de Rybrevant® SC deve ser injetado no tecido subcutâneo do abdômen por aproximadamente 5 minutos.** Não há dados disponíveis sobre a realização da injeção em outros locais do corpo.
- **Se forem necessárias múltiplas seringas de dosagem, as injeções de Rybrevant® SC devem ser administradas consecutivamente em quadrantes separados do abdômen, com cada injeção durando aproximadamente 5 minutos.** Não há dados disponíveis sobre a realização da injeção em outros locais do corpo.
- Pause ou diminua a taxa de administração se o paciente sentir dor. No caso da dor não aliviar ao pausar ou diminuir a taxa de administração, um segundo local de injeção pode ser escolhido no lado oposto do abdômen para administrar o restante da dose.
- Se administrado com um conjunto de infusão subcutânea, certifique-se de que a dose completa seja entregue através do conjunto de infusão. A solução de cloreto de sódio a 0,9% pode ser utilizada para lavar o medicamento restante através da linha.
- Não injete em tatuagens ou cicatrizes ou áreas onde a pele está vermelha, machucada, sensível, dura, não intacta ou dentro de 2 a 5 cm ao redor da área do umbigo.

- Qualquer produto não utilizado ou material de resíduos deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

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

Instruções para Uso, Manuseio e Descarte

Qualquer medicamento não utilizado ou material de resíduos deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

- Hipersensibilidade e Reações Relacionadas à Administração (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)
- Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)
- Eventos Tromboembólicos Venosos com uso concomitante de lazertinibe (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)
- Reações Adversas Dermatológicas (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)
- Toxicidade Ocular (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)

Experiência dos Estudos Clínicos

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

Rybrevant® SC em Combinação com Lazertinibe

A população de segurança descrita em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” reflete a exposição a **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe em 206 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente tratado, cujos tumores apresentam deleção do éxon 19 do EGFR ou mutação de substituição L858R no éxon 21 no estudo PALOMA-3. Os pacientes receberam **Rybrevant® SC** (N=206) ou amivantamabe intravenoso (N=210), ambos em combinação com lazertinibe, nas doses recomendadas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, 47% foram expostos por 6 meses ou mais e 12% foram expostos por mais de um ano. As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, dor musculoesquelética, fadiga, estomatite, edema, náusea, diarreia, vômito, constipação, diminuição do apetite e cefaleia. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram diminuição

da contagem de linfócitos, diminuição de sódio, diminuição de potássio, diminuição de albumina, aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, diminuição da contagem de plaquetas, aumento de gama-glutamil transferase e diminuição de hemoglobina.

Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Lazertinibe

Os dados descritos em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” também refletem a exposição ao amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe no estudo MARIPOSA em 421 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente não tratado, cujos tumores apresentam deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição L858R no éxon 21. Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1.400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana por 4 semanas, depois a cada 2 semanas a partir da semana 5, em combinação com lazertinibe, 240 mg por via oral uma vez ao dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 421 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, 73% foram expostos por 6 meses ou mais e 59% foram expostos por mais de um ano. As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, dor musculoesquelética, estomatite, edema, TEV, parestesia, fadiga, diarreia, constipação, COVID-19, hemorragia, pele seca, diminuição do apetite, prurido e náusea. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição de albumina, diminuição de sódio, aumento de ALT, diminuição de potássio, diminuição de hemoglobina, aumento de AST, aumento de GGT e aumento de magnésio.

Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede

A população de segurança agrupada descrita em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” também reflete a exposição ao amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede em 281 pacientes em dois estudos:

MARIPOSA-2 (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”) em 130 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente tratado com deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição L858R no éxon 21, cuja doença progrediu durante ou após tratamento com osimertinibe.

PAPILLON (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”) em 151 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente não tratado com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR.

Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1.750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 3 semanas com uma dose de 1.750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2.100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) a partir da Semana 7 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva (AUC) 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede na dose de 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Entre os 281 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, 65% foram expostos por 6 meses ou mais e 24% foram expostos por mais de um ano. Na população de segurança, as reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, fadiga, náusea, estomatite, constipação, edema, diminuição do apetite, dor musculoesquelética, vômito e COVID-19. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram diminuição de neutrófilos, diminuição de leucócitos, diminuição de plaquetas, diminuição de hemoglobina, diminuição de potássio, diminuição de sódio, aumento de alanina aminotransferase, aumento de gama-glutamil transferase e diminuição de albumina.

Amivantamabe Intravenoso como Agente Único

A população de segurança agrupada descrita em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” também reflete a exposição ao amivantamabe intravenoso como agente único no estudo CHRYSALIS (vide “Estudos Clínicos”) em 302 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático. Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.050 mg (para pacientes com peso corporal basal < 80 kg) ou 1.400 mg (para pacientes com peso corporal basal ≥ 80 kg) uma vez por semana por 4 semanas, depois a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 302 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso como agente único, 36% foram expostos por 6 meses ou mais e 12% foram expostos por mais de um ano. Na população de segurança, as reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, reação relacionada à infusão, paroníquia, dor musculoesquelética, dispneia, náusea, edema, tosse, fadiga, estomatite, constipação, vômito e prurido. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram aumento de gama glutamil transferase, diminuição de sódio, diminuição de potássio e aumento de fosfatase alcalina.

Rybrevent® SC Subcutâneo

CPNPC previamente tratado com deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição L858R no éxon 21 – Rybrevent® SC em combinação com lazertinibe

PALOMA-3 (posologia a cada 2 semanas)

A segurança de **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe foi avaliada no estudo PALOMA-3 (vide “3. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS”). Os pacientes elegíveis deveriam apresentar CPNPC localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentassem deleção do éxon 19 do EGFR ou mutação de substituição L858R no éxon 21, e cuja doença tivesse progredido após tratamento prévio com osimertinibe e quimioterapia baseada em platina. Os pacientes foram randomizados para receber lazertinibe 240 mg por via oral uma vez ao dia em combinação com **Rybrevent® SC** (N=206) ou amivantamabe intravenoso (N=210), nas doses recomendadas, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

No total, 164 pacientes (80%) que receberam **Rybrevent® SC** e 171 pacientes (81%) que receberam amivantamabe intravenoso receberam anticoagulantes profiláticos com um anticoagulante oral direto ou heparina de baixo peso

molecular durante os primeiros quatro meses de tratamento do estudo. Entre os pacientes que receberam **Rybrevant® SC**, 47% foram expostos por ≥ 6 meses e 12% foram expostos por ≥ 1 ano.

A mediana de idade dos pacientes que receberam **Rybrevant® SC** foi de 61 anos (intervalo: 35–82); 67% eram do sexo feminino; 61% asiáticos, 38% brancos, 0,5% negros e 0,5% não relataram raça; 6% eram hispânicos ou latinos.

Reações adversas graves ocorreram em 33% dos pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe. As reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram DPI/pneumonite (6%); e pneumonia, TEV e fadiga (2,4% cada). Óbito devido a reações adversas ocorreu em 5% dos pacientes tratados com **Rybrevant® SC**, incluindo DPI/pneumonite (1,9%), pneumonia (1,5%) e insuficiência respiratória e morte súbita (1% cada).

Descontinuações permanentes de **Rybrevant® SC** devido a reação adversa ocorreram em 13% dos pacientes. As reações adversas que levaram à descontinuação em $\geq 1\%$ dos pacientes foram DPI/pneumonite (5%), erupções cutâneas (1,9%) e pneumonia (1%).

Interrupções de dose de **Rybrevant® SC** devido a reação adversa ocorreram em 54% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção de dose em $\geq 5\%$ dos pacientes foram erupções cutâneas (21%) e toxicidade ungueal (13%).

Reduções de dose de **Rybrevant® SC** devido a reação adversa ocorreram em 20% dos pacientes. As reações adversas que exigiram redução de dose em $\geq 5\%$ dos pacientes foram erupções cutâneas (11%) e toxicidade ungueal (8%).

A tabela 19 resume as reações adversas $\geq 10\%$ no estudo PALOMA-3.

Tabela 19: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em Pacientes com CPNPC Previamente Tratado com Deleções do Éxon 19 do EGFR ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 que Receberam Rybrevant® SC em Combinação com Lazertinibe no estudo PALOMA-3

Reações Adversas	Frequência	Rybrevant® SC em combinação com lazertinib (N=206)		Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (N=210)	
		Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					
Erupção cutânea*	Muito comum	80	17	78	13
Toxicidade ungueal*		58	3,9	56	2,9
Pele seca*		18	0	18	0
Prurido		17	0	12	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Dor musculoesquelética*	Muito comum	50	2,4	35	3,8
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Fadiga*	Muito comum	37	3,4	31	2,4
Edema*		34	2,9	34	1
Pirexia		13	0	11	0

Reações no local da injeção*		11	0	0	0
Distúrbios Gastrointestinais					
Estomatite*	Muito comum	36	0,5	38	2,9
Náusea		30	0,5	25	1,4
Diarreia		22	1,5	19	1
Vômito		22	1	20	0,5
Constipação		22	0	20	0,5
Distúrbios do metabolismo e da nutrição					
Diminuição do apetite	Muito comum	22	0,5	25	1.4
Distúrbios do Sistema Nervoso					
Cefaleia*	Muito comum	21	0,5	19	0,5
Neuropatia periférica*		19	1,5	23	1,4
Tontura		12	0	12	0
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos					
Reações relacionadas à administração	Muito comum	13	0,5	66	3,8
Distúrbios oculares					
Toxicidade Ocular*	Muito comum	13	0,5	11	0,5
Distúrbios Vasculares					
Tromboembolismo venoso*	Muito comum	11	1,5	18	5

* Termos agrupados

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe não incluídas na tabela acima foram dor abdominal (comum), hemorroidas (comum), DPI/pneumonite (comum) e úlcera cutânea (incomum).

Tabela 20 as anormalidades laboratoriais no estudo PALOMA-3.

Tabela 20: Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas (≥ 20%) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com CPNPC com Deleções do Éxon 19 do EGFR ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 no estudo PALOMA-3†

Anormalidades laboratoriais	Rybrevant® SC em combinação com lazertinibe (N=206)		Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (N=210)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Química				
Diminuição de albumina	92	4,9	91	5
Aumento de fosfatase alcalina	47	1,5	37	0
Aumento de alanina aminotransferase	45	3,4	50	5
Diminuição de sódio	36	5	43	8
Aumento de aspartato aminotransferase	36	2	40	2,4
Diminuição de cálcio (corrigido)	33	0	36	0
Diminuição de magnésio	27	0	30	1,4
Aumento de gama glutamil transferase	26	2	27	1,9
Diminuição de potássio	22	5	25	4,3
Hematologia				
Diminuição da contagem de linfócitos	57	6	60	29

Diminuição da contagem de plaquetas	37	2,4	42	1,9
Diminuição de leucócitos	36	0,5	31	0,5
Diminuição de hemoglobina	34	2	36	2,4

† O denominador utilizado para calcular a taxa é o número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento para o teste laboratorial específico.

Experiência de Ensaios Clínicos da Formulação Intravenosa de Amivantamabe

Abaixo está uma descrição das reações adversas do amivantamabe intravenoso nesses estudos adequados e bem controlados em CPNPC.

Tratamento de Primeira Linha de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou substituição L858R no éxon 21 do EGFR – amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe

MARIPOSA

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe em 421 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR no estudo MARIPOSA (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1.400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana por 4 semanas, depois a cada 2 semanas a partir da semana 5, em combinação com lazertinibe, 240 mg por via oral uma vez ao dia. Entre os 421 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, 73% foram expostos ao amivantamabe intravenoso por ≥ 6 meses e 59% foram expostos por > 1 ano.

A mediana de idade dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe foi de 64 anos (intervalo: 25 a 88); 64% eram do sexo feminino; 59% eram asiáticos, 38% eram brancos, 1,7% eram indígenas americanos ou nativos do Alasca, 0,7% eram negros ou afro-americanos, 1% eram de raça desconhecida ou outras; e 13% eram hispânicos ou latinos; 67% apresentavam status de desempenho Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (PS) de 1, 33% apresentavam ECOG PS de 0, 60% apresentavam deleções do éxon 19 do EGFR e 40% apresentavam mutações de substituição L858R no éxon 21.

Reações adversas graves ocorreram em 49% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe. As reações adversas graves ocorridas em ≥ 2% dos pacientes incluíram TEV (11%), pneumonia (4%), erupção cutânea e DPI/pneumonite (2,9% cada), COVID-19 (2,4%), derrame pleural e reação relacionada à infusão (2,1% cada).

Reações adversas fatais ocorreram em 7% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe devido a óbito não especificado de outra forma (1,2%); sepse e insuficiência respiratória (1% cada); pneumonia, infarto do miocárdio e morte súbita (0,7% cada); infarto cerebral, embolia pulmonar (EP) e infecção por

COVID-19 (0,5% cada); e DPI/pneumonite, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e parada cardiorrespiratória (0,2% cada).

A descontinuação permanente do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreu em 34% dos pacientes. As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente em $\geq 1\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea, reações relacionadas à infusão, toxicidade ungueal, TEV, DPI/pneumonite, pneumonia, edema, hipoalbuminemia, fadiga, parestesia e dispneia.

A interrupção de dose do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreu em 88% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção de dose em $\geq 5\%$ dos pacientes foram reações relacionadas à infusão, erupção cutânea, toxicidade ungueal, COVID-19, TEV, aumento de ALT, edema e hipoalbuminemia.

Reduções de dose do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreram em 46% dos pacientes. As reações adversas que exigiram redução de dose em $\geq 5\%$ dos pacientes foram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, dor musculoesquelética, estomatite, edema, TEV, parestesia, fadiga, diarreia, constipação, COVID-19, hemorragia, pele seca, diminuição do apetite, prurido e náusea. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram diminuição de albumina, diminuição de sódio, aumento de ALT, diminuição de potássio, diminuição de hemoglobina, aumento de AST, aumento de GGT e aumento de magnésio.

A Tabela 21 resume as reações adversas ($\geq 10\%$) no estudo MARIPOSA.

Tabela 21: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em Pacientes com CPNPC com Deleção do Éxon 19 ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 no estudo MARIPOSA

Reações Adversas	Frequência	Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (N=421)		Osimertinibe (N=428)	
		Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					
Erupção cutânea*	Muito comum	86	26	48	1,2
Toxicidade ungueal*		71	11	34	0,7
Pele seca *		25	1	18	0,2
Prurido		24	0,5	17	0,2
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos					
Reação relacionada à infusão ⁺	Muito comum	63	6	0	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Dor musculoesquelética*	Muito comum	47	2,1	39	1,9
Distúrbios gastrointestinais					
Estomatite*	Muito comum	43	2,4	27	0,5
Diarreia*		31	2,6	45	0,9
Constipação		29	0	13	0
Náusea		21	1,2	14	0,2

Vômito		12	0,5	5	0
Dor abdominal*		11	0	10	0
Hemorroidas		10	0,2	2,1	0,2
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Edema*	Muito comum	43	2,6	8	0
Fadiga*		32	3,8	20	1,9
Pirexia		12	0	9	0
Distúrbios Vasculares					
Tromboembolismo venoso*	Muito comum	36	11	8	2,8
Hemorragia*	Muito comum	25	1	13	1,2
Distúrbios do sistema nervoso					
Parestesia*	Muito comum	35	1,7	10	0,2
Tontura*	Muito comum	14	0	10	0
Cefaleia*	Muito comum	13	0,2	13	0
Infecções e infestações					
COVID-19	Muito comum	26	1,7	24	1,4
Conjuntivite		11	0,2	1,6	0
Distúrbios do metabolismo					
Diminuição do apetite	Muito comum	24	1	18	1,4
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino					
Tosse*	Muito comum	19	0	23	0
Dispneia*		14	1,7	17	3,5
Distúrbios oculares					
Toxicidade Ocular*	Muito comum	16	0,7	7	0
Distúrbios psiquiátricos					
Insônia	Muito comum	10	0	11	0

* Termos agrupados

+ Aplicável apenas ao amivantamabe intravenoso

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe incluíram úlcera cutânea (comum) e DPI/pneumonite (comum).

A Tabela 22 resume as anormalidades laboratoriais no estudo MARIPOSA.

Tabela 22: Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas (≥ 20%) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com CPNPC com Deleção do Éxon 19 do EGFR ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 no estudo MARIPOSA+

Anormalidades laboratoriais	Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (N=421)		Osimertinibe (N=428)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Química				
Diminuição de albumina	89	8	22	0,2
Aumento de ALT	65	7	29	2,6
Aumento de AST	52	3,8	36	1,9
Aumento de fosfatase alcalina	45	0,5	15	0,5
Diminuição de cálcio (corrigido)	41	1,4	27	0,7

Aumento de GGT	39	2,6	24	1,9
Diminuição de Sódio	38	7	35	5
Diminuição de Potássio	30	5	15	1,2
Aumento de creatinine	26	0,7	35	0,7
Diminuição de magnésio	25	0,7	10	0,2
Aumento de magnésio	12	2,6	20	4,8
Hematologia				
Diminuição da contagem de plaquetas	52	0,7	57	1,4
Diminuição de hemoglobina	47	3,8	56	1,9
Diminuição de leucócitos	38	1	66	0,7
Diminuição de neutrófilos	15	1,4	33	1,4

+ O denominador utilizado para calcular a taxa é o número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento para o teste laboratorial específico.

CPNPC previamente tratado com deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição L858R no éxon 21 – Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede

MARIPOSA-2

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, avaliada no estudo MARIPOSA-2 (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). Os pacientes elegíveis apresentavam CPNPC localmente avançado ou metastático com deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição L858R no éxon 21, com doença progressiva durante ou após tratamento com osimertinibe. Pacientes com metástases intracranianas assintomáticas ou previamente tratadas e estáveis eram elegíveis.

Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1.750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 3 semanas com dose de 1.750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2.100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) a partir da Semana 7 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva (AUC) 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede na dose de 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Entre os pacientes que receberam amivantamabe intravenoso (n=130), 52% foram expostos por 6 meses ou mais e 7% foram expostos por mais de um ano. A duração mediana do tratamento foi de 6,3 meses (intervalo: 0 a 14,7 meses).

A mediana de idade foi de 62 anos (intervalo: 36 a 84 anos); 62% eram do sexo feminino; 48% eram asiáticos, 46% eram brancos, 2,3% negros ou afro-americanos, 1,5% não relataram raça, 1,5% raça desconhecida, 0,8% nativos do Alasca; 7% eram hispânicos ou latinos; e 87% tinham peso corporal basal < 80 kg.

Reações adversas graves ocorreram em 32% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede. As reações adversas graves em > 2% dos pacientes incluíram dispneia (3,1%), trombocitopenia (3,1%), sepse (2,3%) e embolia pulmonar (2,3%). Reações adversas fatais ocorreram em 2,3% dos pacientes, incluindo insuficiência respiratória, sepse e fibrilação ventricular (0,8% cada).

A descontinuação permanente do amivantamabe intravenoso devido a reações adversas ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação em $\geq 5\%$ dos pacientes foram reações relacionadas à infusão.

Interrupções de dose de amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreram em 60% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão (IRR) que exigiram interrupção da infusão ocorreram em 52% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção de dose em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram reações relacionadas à infusão, erupção cutânea e fadiga.

Reduções de dose de amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreram em 17% dos pacientes. As reações adversas que exigiram redução de dose em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, reações relacionadas à infusão, fadiga, toxicidade ungueal, náusea, constipação, edema, estomatite, diminuição do apetite, dor musculoesquelética, vômito e COVID-19.

A Tabela 23 resume as reações adversas no estudo MARIPOSA-2.

Table 23: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em Pacientes Previamente Tratados com CPNPC com Deleções do Éxon 19 do EGFR ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 Tratados com Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede no estudo MARIPOSA-2

Reações Adversas	Frequência	Amivantamabe intravenoso com carboplatina e pemetrexede (N=130)		Carboplatina e Pemetrexede (N=243)	
		Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					
Erupção cutânea*	Muito comum	72	11	12	0
Toxicidade ungueal*		45	2,3	0,4	0
Prurido		15	0	7	0
Pele seca*		15	0	2,5	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Reação relacionada à infusão	Muito comum	59	5,4	0,4	0
Fadiga*		51	3,8	35	3,7
Edema*		36	1,5	11	0,4
Pirexia		12	0	10	0
Distúrbios gastrointestinais					
Náusea	Muito comum	45	0,8	37	0,8
Constipação		39	0,8	30	0
Estomatite*		35	2,3	11	0
Vômito		25	0,8	17	0,4
Diarreia*		15	1,5	7	0,8
Distúrbios do metabolismo e da nutrição					
Diminuição do apetite	Muito comum	31	0	21	1.2
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Dor musculoesquelética*	Muito comum	30	3.1	19	0.8

Infecções e infestações					
COVID-19	Muito comum	21	1,5	10	0
Distúrbios oculares					
Toxicidade ocular*	Muito comum	17	0	3,7	0
Distúrbios vasculares					
Hemorragia*	Muito comum	14	0,8	4,9	0
Tromboembolismo venoso* (TEV)		10	2,3	4,5	2,9
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino					
Tosse *	Muito comum	14	0	16	0.4
Dispneia*		13	1,5	8	1.2

* Termo agrupado

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede incluem: dor abdominal (comum), hemorroidas (comum), tontura (comum), comprometimento visual (comum), tricomelia (comum), ceratite (comum), doença pulmonar intersticial (comum) e úlcera cutânea (incomum).

A Tabela 24 resume as anormalidades laboratoriais no estudo MARIPOSA-2.

Tabela 24: Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas (≥ 20%) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com CPNPC com Deleções do Éxon 19 do EGFR ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 Tratados com Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede no estudo MARIPOSA-2

Anormalidade Laboratorial	Amivantamabe intravenoso com carboplatina e pemetrexede (N=130)		Carboplatina e Pemetrexede (N=243)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Hematologia				
Diminuição de leucócitos	91	42	85	19
Diminuição de neutrófilos	74	49	64	25
Diminuição de plaquetas	74	17	58	9
Diminuição de hemoglobina	71	12	77	9
Diminuição de linfócitos	69	28	58	18
Química				
Diminuição de albumina	73	3,8	26	0,4
Diminuição de sódio	49	11	30	6
Aumento de aspartato aminotransferase	47	0,8	52	0,9
Aumento de fosfatase alcalina	42	0	29	0,4
Aumento de alanina aminotransferase	39	3,9	56	6
Diminuição de magnésio	38	0,8	17	0,4
Diminuição de potássio	37	11	12	3,4
Aumento de gama-glutamyl transferase	30	3,1	41	1,3
Diminuição de cálcio (corrigido)	25	0	11	0,9

Tratamento de Primeira Linha de CPNPC com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR – Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede**PAPILLON**

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede na dose recomendada no estudo PAPILLON (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”) em 151 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR. Entre os pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, a exposição mediana foi de 9,7 meses (intervalo: 0,0 a 26,9 meses). Nos pacientes que receberam apenas carboplatina e pemetrexede, a exposição mediana foi de 6,7 meses (intervalo: 0,0 a 25,3).

A mediana de idade foi de 61 anos (intervalo: 27 a 86 anos); 56% eram do sexo feminino; 64% eram asiáticos, 32% eram brancos, 1,3% eram negros ou afro-americanos, e a raça não foi relatada em 1,3% dos pacientes; 89% não eram hispânicos ou latinos; 86% tinham peso corporal basal < 80 kg.

Reações adversas graves ocorreram em 37% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede. As reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea, pneumonia, doença pulmonar intersticial (DPI), embolia pulmonar, vômito e COVID-19. Reações adversas fatais ocorreram em 7 pacientes (4,6%) devido a pneumonia, acidente vascular cerebral, parada cardiorrespiratória, COVID-19, sepse e óbito não especificado de outra forma.

A descontinuação permanente do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente em $\geq 1\%$ dos pacientes foram erupção cutânea e DPI.

Interrupções de dose do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreram em 64% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão (IRR) que exigiram interrupção da infusão ocorreram em 38% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção de dose em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

Reduções de dose do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreram em 36% dos pacientes. As reações adversas que exigiram redução de dose em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, estomatite, reação relacionada à infusão, fadiga, edema, constipação, diminuição do apetite, náusea, COVID-19, diarreia e vômito. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram diminuição de albumina, aumento de alanina aminotransferase, aumento de gama glutamil transferase, diminuição de sódio, diminuição de potássio, diminuição de magnésio e diminuições de leucócitos, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e linfócitos.

A Tabela 25 resume as reações adversas no estudo PAPILLON.

Tabela 25: Reações Adversas (≥ 10%) em Pacientes com CPNPC Metastático com Mutações de Inserção no Éxon 20 que Receberam Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede no estudo PAPILLON

Reações adversas ¹	Frequência	Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede (N=151)		Carboplatina e Pemetrexede (N=155)	
		Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					
Erupção cutânea ²	Muito comum	90	19	19	0
Toxicidade ungueal ²		62	7	3	0
Pele seca ²		17	0	6	0
Distúrbios gastrointestinais					
Estomatite ²	Muito comum	43	4	11	0
Constipação		40	0	30	0,7
Náusea		36	0,7	42	0
Vômito		21	3,3	19	0,7
Diarreia		21	3	13	1,3
Hemorroidas		12	1	1,3	0
Dor abdominal ²		11	0,7	8	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Reação relacionada à infusão	Muito comum	42	1,3	1,3	0
Fadiga ²		42	6	45	3,9
Edema ²		40	1,3	19	0
Pirexia ²		17	0	6	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição					
Diminuição do apetite	Muito comum	36	2,6	28	1,3
Infecções e infestações					
COVID-19	Muito comum	24	2	14	0,6
Pneumonia ²		13	5	6	1,9
Distúrbios vasculares					
Hemorragia ²	Muito comum	18	0,7	11	1,9
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino					
Tosse ²	Muito comum	17	0	16	0
Dispineia ²		11	1,3	16	3,2
Investigações					
Peso diminuído	Muito comum	14	0,7	8	0
Distúrbios do sistema nervoso					
Tontura ²	Muito comum	11	0	12	0
Distúrbios psiquiátricos					
Insônia	Muito comum	11	0	13	0

¹ As reações adversas foram classificadas utilizando o CTCAE versão 5.0

² Termo agrupado

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede incluíram embolia pulmonar (comum), trombose venosa profunda (comum), úlcera cutânea (comum), conjuntivite (comum) e doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite (comum).

A Tabela 26 resume as anormalidades laboratoriais no estudo PAPILLON.

Tabela 26: Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas ($\geq 20\%$) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com CPNPC Metastático com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR que Receberam Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede no estudo PAPILLON

Anormalidades laboratoriais ¹	Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede ²		Carboplatina em combinação com pemetrexede ³	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Hematologia				
Diminuição de leucócitos	89	17	76	10
Diminuição de hemoglobina	79	11	85	13
Diminuição de neutrófilos	76	36	61	23
Diminuição de plaquetas	70	10	54	12
Diminuição de linfócitos	61	11	49	13
Química				
Diminuição de albumina	87	7	34	1
Aumento de aspartato aminotransferase	60	1	61	1
Aumento de alanina aminotransferase	57	4	54	1
Diminuição de sódio	55	7	39	4
Aumento de fosfatase alcalina	51	1	28	0
Diminuição de potássio	44	11	17	1
Diminuição de magnésio	39	2	30	1
Aumento de gama glutamyl transferase	38	4	43	4
Diminuição de cálcio (corrigido)	27	1	18	1

¹ As reações adversas foram classificadas utilizando o CTCAE versão 5.0

² O denominador variou de 113 a 150 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento

³ O denominador variou de 119 a 154 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento

CPNPC previamente tratado com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR – Amivantamabe intravenoso como agente único

CHRYSLIS

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao amivantamabe intravenoso na dose recomendada em 129 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR no estudo CHRYSLIS (vide “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”), cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia baseada em platina. Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.050 mg (para pacientes com peso corporal basal < 80 kg) ou 1.400 mg (para pacientes com peso corporal basal ≥ 80 kg) uma vez por semana por 4 semanas, depois a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os

pacientes que receberam amivantamabe intravenoso, 44% foram expostos por 6 meses ou mais e 12% foram expostos por mais de 1 ano.

A mediana de idade foi de 62 anos (Faixa de 36 a 84 anos); 61% eram mulheres; 55% asiáticos, 35% brancos, 2,3% negros; 82% com peso basal < 80 kg.

Reações adversas graves ocorreram em 30% dos pacientes. As mais frequentes ($\geq 2\%$) incluíram embolia pulmonar, pneumonite/DPI, dispneia, dor musculoesquelética, pneumonia e fraqueza muscular. Óbitos ocorreram em 2 pacientes (1,5%) por pneumonia e 1 paciente (0,8%) por morte súbita.

Descontinuação permanente de amivantamabe intravenoso devido a eventos adversos ocorreu em 11% dos pacientes. Reações adversas resultando em descontinuação permanente de amivantamabe intravenoso em $\geq 1\%$ dos pacientes foram: pneumonia, IRR, pneumonite/DPI, dispneia, derrame pleural e erupção cutânea.

Interrupções de dose de amivantamabe intravenoso decorrentes de reações adversas ocorreram em 78% dos pacientes.. Reações adversas relacionadas a administração (ARR) que exigiram interrupção ocorreram em 59% dos pacientes. Reações Adversas que exigiram interrupção da infusão em $\geq 5\%$ dos pacientes: dispneia, náusea, erupção cutânea, vômito, fadiga e diarreia.

Reduções na dose de amivantamabe intravenoso devido a reações adversas ocorreram em 15% dos pacientes. As reações adversas que exigiram redução da dose em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea e paroníquia.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, ARR, paroníquia, dor musculoesquelética, dispneia, náusea, fadiga, edema, estomatite, tosse, constipação e vômito.

As anormalidades laboratoriais mais comuns (Grau 3–4 $\geq 2\%$) foram diminuição de linfócitos, diminuição de albumina, diminuição de fosfato e potássio, aumento de glicose, aumento de fosfatase alcalina e gama glutamil transferase, e diminuição de sódio.

Tabela 27: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em Pacientes com CPNPC com Mutações de Inserção no Éxon 20 Tratados com Amivantamabe Intravenoso no estudo CHRYSALIS

Table 27: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em Pacientes com CPNPC com Mutações de Inserção no Éxon 20 cuja Doença Progrediu Durante ou Após Quimioterapia Baseada em Platina e que Receberam Amivantamabe Intravenoso no estudo CHRYSALIS

Reações Adversas	Frequência	Amivantamabe Intravenoso ¹ (N=129)	
		Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Erupção cutânea*	Muito comum	84	3,9
Prurido		18	0
Pele seca		14	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração			

Reação relacionada à infusão	Muito comum	64	3,1
Fadiga*		33	2,3
Edema*		27	0,8
Pirexia		13	0
Infecções e infestações			
Paroníquia	Muito comum	50	3,1
Pneumonia*		10	0,8
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor musculoesquelética*	Muito comum	47	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Dispneia*	Muito comum	37	2,3
Tosse*		25	0
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	Muito comum	36	0
Estomatite*		26	0,8
Constipação		23	0
Vômito		22	0
Diarreia		16	3,1
Dor abdominal*		11	0,8
Distúrbios vasculares			
Hemorragia*	Muito comum	19	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição			
Diminuição do apetite	Muito comum	15	0
Distúrbios do sistema nervosa			
Neuropatia periférica*	Muito comum	13	0
Tontura		12	0,8
Cefaleia*		10	0,8

* Termo agrupado

¹ As reações adversas foram classificadas utilizando o CTCAE versão 4.03

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso incluíram toxicidade ocular (comum), DPI/pneumonite (comum) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (incomum).

A Tabela 28 resume as anormalidades laboratoriais no estudo CHRYSALIS.

Table 28: Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas (≥ 20%) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com CPNPC Metastático com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR cuja Doença Progrediu Durante ou Após Quimioterapia Baseada em Platina e que Receberam Amivantamabe Intravenoso no estudo CHRYSALIS

Anormalidades laboratoriais	Amivantamabe intravenoso ⁺ (N=129)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Química		
Diminuição de albumina	79	8
Aumento de glicose	56	4
Aumento de fosfatase alcalina	53	4,8
Aumento de creatinina	46	0

Aumento de alanina aminotransferase	38	1,6
Diminuição de fosfato	33	8
Aumento de aspartato aminotransferase	33	0
Diminuição de magnésio	27	0
Aumento de gama glutamil transferase	27	4
Diminuição de sódio	27	4
Diminuição de potássio	26	6
Hematologia		
Diminuição de linfócitos	36	8

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação, nova via de administração e nova formulação no país, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Não há informações sobre a superdosagem com **Rybrevent® SC**.

Tratamento

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

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

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236. 3436.

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

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Cilag AG - Schaffhausen – Suíça

Importado por:

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

Innovative Medicine
InfoCenter

InfocenterBR@its.jnj.com
0800 701 1851

® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/06/2026.



CCDS 2509

VPS TV 3.0

	HISTÓRICO DE BULAS										Johnson & Johnson Innovative Medicine
	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
Rybrevant SC (amivantamabe)	30/04/2025	0585824/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	17/06/2024	0827670/24-6 0827663/24-3 0827693/24-0 0827622/24-6 0827648/24-0 0827710/24-9 0827728/24-1 0827761/24-3 0827694/24-3 0827749/24-4	11881 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 1. Alteração de Instalação de Fabricação da Substância Ativa - Maior 11895 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 9. Alteração na Escala do Processo de Fabricação - Moderada 11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da Descrição ou Composição do Produto Terminado - Maior 11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da Descrição ou Composição do Produto Terminado - Maior 11923 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da Descrição ou Composição do Produto Terminado - Moderada 11933 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 42. Alteração do Processo de Fabricação do Produto Terminado - Moderada 11933 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 42. Alteração do Processo de Fabricação do Produto Terminado - Moderada 11964 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 75A. Inclusão ou Substituição da Via de Administração 11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de Posologia 11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77A. Inclusão ou Modificação de Indicação Terapêutica	28/04/2025	Bula Inicial da nova via de administração	VP TV 1.0 /VPS TV 1.0	1600 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML 2240 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 14 ML	
Rybrevant SC (amivantamabe)	14/10/2025	1375070/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	04/04/2025	0465589/25-3	77C. AMPLIAÇÃO DE USO	13/10/2025	VP: 1, 4 e 8 VPS: 1, 5 e 9	VP TV 2.0 VPS TV 2.0	1600 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML 2240 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 14 ML	
Rybrevant SC (amivantamabe)	30/06/2026	0646125/26-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	16/09/2025	1213304/25-3	11958 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 70. ALTERAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRODUTO	01/06/2026	VP: 5 VPS: 7	VP TV 3.0 VPS TV 3.0	1600 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML 2240 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 14 ML	