

CÁC MỤC TIÊU BIỂU TRONG THÔNG TIN KÊ ĐƠN
Những mục tiêu biểu này không bao gồm tất cả thông tin cần thiết để sử dụng RYBREVANT một cách an toàn và hiệu quả. Xem thông tin kê đơn đầy đủ cho RYBREVANT.

Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw), dùng để tiêm tĩnh mạch
Thời gian phê duyệt ban đầu tại Hoa Kỳ: 2021

Chỉ định và hướng dẫn sử dụng (1)	09/2024
Liều lượng và cách dùng (2)	02/2025
Cảnh báo và phòng ngừa (5)	02/2025

CHỈ ĐỊNH VÀ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

RYBREVANT là kháng thể đặc hiệu kép hướng đến thụ thể EGF và hướng đến thụ thể MET, được chỉ định:

- kết hợp với lazertinib để điều trị bước một cho bệnh nhân trưởng thành mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến mất đoạn trên exon 19 của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21, được phát hiện qua một xét nghiệm được FDA phê duyệt. (1, 2.2)
- kết hợp với carboplatin và pemetrexed để điều trị bước một cho bệnh nhân trưởng thành mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến mất đoạn trên exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21, đồng thời bệnh đã có sự tiến triển trong hoặc sau khi điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase EGFR. (1, 2.2)
- kết hợp với carboplatin và pemetrexed để điều trị bước một cho bệnh nhân trưởng thành mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR, được phát hiện qua một xét nghiệm được FDA phê duyệt. (1, 2.2)
- dùng dưới dạng đơn chất để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR, được phát hiện qua một xét nghiệm được FDA phê duyệt, đồng thời bệnh đã có sự tiến triển trong hoặc sau khi thực hiện hóa trị phác đồ có platin. (1, 2.2)

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

- Liều lượng khuyến cáo của RYBREVANT được xác định dựa trên cân nặng ban đầu và được cho dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng. (2.3, 2.5, 2.6, 2.7)
- Cho dùng thuốc dùng trước điều trị theo khuyến cáo. (2.5)
- Cho dùng qua đường truyền ngoại biên vào Tuần 1 và Tuần 2 để giảm nguy cơ xảy ra phản ứng liên quan đến truyền dịch. (2.8)
- Cho dùng RYBREVANT kết hợp với hóa trị hằng tuần trong 4 tuần, trong đó liều ban đầu sẽ được chia đôi để truyền vào Ngày 1 và Ngày 2 trong Tuần 1, bắt đầu từ Tuần 7 thì sẽ truyền 3 tuần một lần. (2.3)
- Cho dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib hoặc cho dùng RYBREVANT dưới dạng đơn chất hằng tuần trong 5 tuần, trong đó liều ban đầu sẽ được chia đôi để truyền vào Ngày 1 và Ngày 2 trong Tuần 1, bắt đầu từ Tuần 7 thì sẽ truyền 2 tuần một lần. (2.4)
- Khi cho dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, hãy cho dùng chất kháng đông dự phòng để ngăn ngừa các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) trong bốn tháng đầu điều trị. (2.4)
- Cho dùng RYBREVANT đã pha loãng qua đường tĩnh mạch theo tốc độ truyền trong Bảng 8 và 9. (2.8)

Cân nặng (ban đầu)	Liều dùng	Liều lượng khuyến cáo
RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed		
Dưới 80 kg	Tuần 1–4	1.400 mg
	Tuần 7 trở đi	1.750 mg
Lớn hơn hoặc bằng 80 kg	Tuần 1–4	1.750 mg
	Tuần 7 trở đi	2.100 mg
RYBREVANT kết hợp với Lazertinib hoặc RYBREVANT dưới dạng đơn chất		
Dưới 80 kg	Tuần 1–5 Tuần 7 trở đi	1.050 mg
Lớn hơn hoặc bằng 80 kg	Tuần 1–5 Tuần 7 trở đi	1.400 mg

DẠNG BẢO CHẾ VÀ NỒNG ĐỘ

Mũi tiêm: Dung dịch 350 mg/7 ml (50 mg/ml) trong lọ một liều (3)

Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw)

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không có. (4)

CẢNH BÁO VÀ PHÒNG NGỪA

- **Phản ứng liên quan đến truyền dịch (IRR):** Ngừng truyền khi có dấu hiệu đầu tiên của IRR. Giảm tốc độ truyền hoặc ngừng hẳn RYBREVANT tùy theo mức độ nghiêm trọng. (2.6, 5.1)
- **Bệnh phổi kẽ (ILD)/Viêm phổi:** Theo dõi các triệu chứng mới xuất hiện hoặc trở nặng báo hiệu ILD. Ngay lập tức tạm ngừng sử dụng RYBREVANT ở những bệnh nhân nghi ngờ mắc ILD/viêm phổi và ngừng hẳn nếu xác nhận mắc ILD/viêm phổi. (2.6, 5.2)
- **Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) khi sử dụng đồng thời với Lazertinib:** Khuyến cáo sử dụng thuốc kháng đông dự phòng trong bốn tháng đầu điều trị. Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của VTE và điều trị theo hướng dẫn y tế phù hợp. Tạm ngừng sử dụng RYBREVANT và lazertinib tùy theo mức độ nghiêm trọng. Sau khi bắt đầu điều trị bằng chất kháng đông, hãy tiếp tục dùng RYBREVANT và lazertinib theo liều lượng cũ dựa trên quyết định của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Ngừng hẳn RYBREVANT và tiếp tục dùng lazertinib trong trường hợp VTE tái phát kể cả khi đã dùng thuốc kháng đông điều trị. (2.6, 5.3)
- **Phản ứng bất lợi về da liễu:** Có thể gây phát ban nghiêm trọng, bao gồm cả hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và viêm da dạng mụn trứng cá. Tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng hẳn RYBREVANT tùy theo mức độ nghiêm trọng. (2.6, 5.4)
- **Độc tính ở mắt:** Chuyển ngay những bệnh nhân có triệu chứng về mắt trở nặng đến bác sĩ nhãn khoa. Tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng hẳn RYBREVANT tùy theo mức độ nghiêm trọng. (2.6, 5.5)
- **Độc tính đối với phôi thai-thai nhi:** Có thể gây hại cho thai nhi. Cho phụ nữ có khả năng sinh sản biết về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả. (5.6, 8.1, 8.3)

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

RYBREVANT kết hợp với Lazertinib

- Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥20%) là phát ban, độc tính ở móng, phản ứng liên quan đến truyền dịch, đau cơ xương, viêm miệng, phù nề, VTE, dị cảm, mệt mỏi, tiêu chảy, táo bón, COVID-19, xuất huyết, khô da, chán ăn, ngứa, buồn nôn và độc tính ở mắt. (6.1)
- Những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở Cấp độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất (≥2%) là giảm albumin, giảm natri, tăng ALT, giảm kali, giảm hemoglobin, tăng AST, tăng GGT và tăng magiê. (6.1)

RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed

- Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥20%) là phát ban, độc tính ở móng, phản ứng liên quan đến truyền dịch, mệt mỏi, buồn nôn, viêm miệng, táo bón, phù nề, chán ăn, đau cơ xương, nôn mửa và COVID-19. (6.1)
- Những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở Cấp độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất (≥2%) là giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, giảm kali, giảm natri, tăng alanine aminotransferase, tăng gamma glutamyl transferase và giảm albumin. (6.1)

RYBREVANT dưới dạng đơn chất

- Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥20%) là phát ban, IRR, viêm quanh móng, đau cơ xương, khó thở, buồn nôn, mệt mỏi, phù nề, viêm miệng, ho, táo bón và nôn mửa. (6.1)
- Những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở Cấp độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất (≥2%) là giảm tế bào bạch huyết, giảm albumin, giảm photphat, giảm kali, tăng phosphatase kiềm, tăng glucose, tăng gamma-glutamyl transferase và giảm natri. (6.1)

Đề báo cáo PHẢN ỨNG BẤT LỢI NGHI NGỜ, hãy liên hệ với Janssen Biotech, Inc. theo số 1-800-526-7736 hoặc FDA theo số 1-800-FDA-1088 hoặc www.fda.gov/medwatch.

SỬ DỤNG Ở NHÓM ĐỐI TƯỢNG CỤ THỂ

Cho con bú mẹ: Khuyến cáo không nên cho con bú. (8.2)

Xem mục 17 để biết THÔNG TIN TƯ VẤN CHO BỆNH NHÂN và nhãn thuốc dành cho bệnh nhân được FDA phê duyệt.

Sửa đổi: 02/2025

THÔNG TIN KÊ ĐƠN ĐẦY ĐỦ: NỘI DUNG*

1 CHỈ ĐỊNH VÀ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

- 1.1 Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21
- 1.2 Đã điều trị NSCLC trước đó có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21
- 1.3 Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 của EGFR
- 1.4 Đã điều trị NSCLC trước đó có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 của EGFR

2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

- 2.1 Thông tin quan trọng về liều lượng
- 2.2 Lựa chọn bệnh nhân
- 2.3 Liều lượng khuyến cáo của RYBREVANT khi kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed để điều trị NSCLC – Liều dùng 3 tuần một lần
- 2.4 Liều lượng khuyến cáo của RYBREVANT khi kết hợp với Lazertinib hoặc RYBREVANT dưới dạng đơn chất – Liều dùng 2 tuần một lần
- 2.5 Thuốc dùng trước điều trị được khuyến cáo
- 2.6 Điều chỉnh liều lượng theo phản ứng bất lợi
- 2.7 Chuẩn bị
- 2.8 Cách dùng

3 DẠNG BẢO CHẾ VÀ NỒNG ĐỘ

4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

5 CẢNH BÁO VÀ PHÒNG NGỪA

- 5.1 Phản ứng liên quan đến truyền dịch
- 5.2 Bệnh phổi kẽ/Viêm phổi
- 5.3 Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) khi sử dụng đồng thời RYBREVANT và Lazertinib
- 5.4 Phản ứng bất lợi về da liễu
- 5.5 Độc tính ở mắt
- 5.6 Độc tính đối với phôi thai-thai nhi

THÔNG TIN KÊ ĐƠN ĐẦY ĐỦ

1 CHỈ ĐỊNH VÀ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

1.1 Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21

RYBREVANT, kết hợp với lazertinib, được chỉ định để điều trị bước một cho bệnh nhân trưởng thành mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến mất đoạn trên exon 19 của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21, được phát hiện qua một xét nghiệm được FDA phê duyệt [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.2)].

1.2 Đã điều trị NSCLC trước đó có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21

RYBREVANT, kết hợp với carboplatin và pemetrexed, được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến mất đoạn trên exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21, đồng thời bệnh đã có sự tiến triển trong hoặc sau khi điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase EGFR [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.2)].

1.3 Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 của EGFR

RYBREVANT, kết hợp với carboplatin và pemetrexed, được chỉ định để điều trị bước một cho bệnh nhân trưởng thành mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR, được phát hiện qua một xét nghiệm được FDA phê duyệt [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.2)].

1.4 Đã điều trị NSCLC trước đó có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 của EGFR

RYBREVANT được chỉ định dùng dưới dạng đơn chất để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR, được phát hiện qua một xét nghiệm được FDA phê duyệt [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.2)], đồng thời bệnh đã có sự tiến triển trong hoặc sau khi thực hiện hóa trị phác đồ có platin.

2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

2.1 Thông tin quan trọng về liều lượng

- Cho dùng thuốc dùng trước điều trị mỗi lần truyền RYBREVANT theo khuyến cáo [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.5)].
- Cho dùng RYBREVANT đã pha loãng qua đường tĩnh mạch theo tốc độ truyền trong Bảng 8 và 9, trong đó liều ban đầu sẽ được chia đôi để truyền vào Ngày 1 và Ngày 2 trong Tuần 1 [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.8)].
- Cho dùng RYBREVANT qua đường truyền ngoại biên vào Ngày 1 và Ngày 2 trong Tuần 1 và vào Tuần 2 để giảm nguy cơ xảy ra phản ứng liên quan đến truyền dịch [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.8)].
- Khi cho dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed, hãy truyền pemetrexed trước, rồi đến carboplatin và cuối cùng là RYBREVANT [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.8)].
- Khi cho dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, hãy cho dùng lazertinib theo đường uống vào bất cứ lúc nào trước khi truyền RYBREVANT [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.8)].

6 PHẢN ỨNG BẤT LỢI

- 6.1 Bài học từ thử nghiệm lâm sàng
- 6.2 Trải nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

8 SỬ DỤNG Ở NHÓM ĐỐI TƯỢNG CỤ THỂ

- 8.1 Mang thai
- 8.2 Cho con bú mẹ
- 8.3 Nữ giới và nam giới có khả năng sinh sản
- 8.4 Sử dụng cho bệnh nhi
- 8.5 Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi

11 MÔ TẢ

12 ĐƯỢC LÝ LÂM SÀNG

- 12.1 Cơ chế hoạt động
- 12.2 Được lực học
- 12.3 Được động học
- 12.6 Tính sinh miễn dịch

13 ĐỘC TÍNH PHI LÂM SÀNG

- 13.1 Sinh ung thư, Gây đột biến, Suy giảm khả năng sinh sản

14 NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

- 14.1 Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21 – MARIPOSA
- 14.2 Bệnh nhân đã điều trị NSCLC trước đó có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21 – MARIPOSA-2
- 14.3 Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 – PAPILLON
- 14.4 Đã điều trị NSCLC trước đó có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 – CHRYSALIS

16 TRẠNG THÁI THUỐC ĐƯỢC CUNG CẤP/BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

17 THÔNG TIN TƯ VẤN BỆNH NHÂN

* Các mục hoặc tiểu mục không có trong thông tin kê đơn đầy đủ sẽ không được liệt kê.

- Khi cho dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, hãy cho dùng chất kháng đông dự phòng để ngăn ngừa các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) trong bốn tháng đầu điều trị [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.4)].

2.2 Lựa chọn bệnh nhân

Chọn bệnh nhân để điều trị bằng RYBREVANT dựa trên sự hiện diện của tình trạng đột biến được phát hiện qua một xét nghiệm được FDA phê duyệt.

Bảng 1: Lựa chọn bệnh nhân

Chỉ định	Phác đồ điều trị	Nguồn xét nghiệm
Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21 [xem phần Chỉ định và hướng dẫn sử dụng (1.1)]	RYBREVANT kết hợp với lazertinib	- Mẫu khối u hoặc huyết tương. - Có thể tiến hành xét nghiệm bất cứ lúc nào kể từ khi có chẩn đoán ban đầu. - Không cần phải lặp lại việc xét nghiệm khi đã xác định trạng thái đột biến EGFR.
Đã điều trị NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn trước đó có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21 (bệnh tiến triển khi dùng chất ức chế tyrosine kinase EGFR) [xem phần Chỉ định và hướng dẫn sử dụng (1.2)]	RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed	
Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 của EGFR [xem phần Chỉ định và hướng dẫn sử dụng (1.3)]	RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed	
Đã điều trị NSCLC trước đó có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 của EGFR [xem phần Chỉ định và hướng dẫn sử dụng (1.4)]	RYBREVANT dưới dạng đơn chất	

Thông tin về các xét nghiệm được FDA phê duyệt có tại: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.3 Liều lượng khuyến cáo của RYBREVANT khi kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed để điều trị NSCLC – Liều dùng 3 tuần một lần

Bảng 2 cung cấp thông tin về liều lượng khuyến cáo của RYBREVANT, khi cho dùng kết hợp với carboplatin và pemetrexed, được xác định dựa trên cân nặng ban đầu.

Bảng 2: Liều lượng khuyến cáo cho RYBREVANT khi kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed

Cân nặng ban đầu ^a	Liều lượng khuyến cáo	Lịch trình dùng liều
Dưới 80 kg	1.400 mg	Hằng tuần (tổng cộng 4 liều) từ Tuần 1 đến Tuần 4 - Tuần 1 – chia đôi liều truyền vào Ngày 1 và Ngày 2 - Tuần 2 đến Tuần 4 – truyền vào Ngày 1 - Tuần 5 và Tuần 6 – không dùng liều
	1.750 mg	3 tuần một lần, bắt đầu từ Tuần 7 trở đi
Lớn hơn hoặc bằng 80 kg	1.750 mg	Hằng tuần (tổng cộng 4 liều) từ Tuần 1 đến Tuần 4 - Tuần 1 – chia đôi liều truyền vào Ngày 1 và Ngày 2 - Tuần 2 đến Tuần 4 – truyền vào Ngày 1 - Tuần 5 và Tuần 6 – không dùng liều
	2.100 mg	3 tuần một lần, bắt đầu từ Tuần 7 trở đi

^a Không cần điều chỉnh liều lượng theo những thay đổi về cân nặng sau đó.

Bảng 3 cung cấp thông tin về thứ tự dùng thuốc và phác đồ điều trị được khuyến cáo khi dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed.

Bảng 3: Thứ tự dùng thuốc và phác đồ điều trị khi dùng RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed

RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed		
Thực hiện phác đồ điều trị theo thứ tự sau: dùng pemetrexed đầu tiên, rồi đến carboplatin và cuối cùng là RYBREVANT.		
Thuốc	Liều lượng	Thời gian/Thời điểm điều trị
Pemetrexed	Pemetrexed 500 mg/m ² truyền tĩnh mạch Tham khảo Thông tin kê đơn đầy đủ của pemetrexed để biết thông tin đầy đủ.	3 tuần một lần, tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được.
Carboplatin	Carboplatin AUC 5 truyền tĩnh mạch Tham khảo Thông tin kê đơn đầy đủ của carboplatin để biết thông tin đầy đủ.	3 tuần một lần trong tối đa 12 tuần.
RYBREVANT	RYBREVANT truyền tĩnh mạch Xem Bảng 2.	3 tuần một lần, tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được.

2.4 Liều lượng khuyến cáo của RYBREVANT khi kết hợp với Lazertinib hoặc RYBREVANT dưới dạng đơn chất – Liều dùng 2 tuần một lần

Bảng 4 cung cấp thông tin về liều lượng khuyến cáo của RYBREVANT khi kết hợp với lazertinib hoặc RYBREVANT dưới dạng đơn chất, dựa trên cân nặng ban đầu. Cho dùng RYBREVANT cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được.

Bảng 4: Lịch trình dùng liều khuyến cáo của RYBREVANT khi kết hợp với Lazertinib hoặc RYBREVANT dưới dạng đơn chất

Cân nặng ban đầu ^a	Liều lượng khuyến cáo	Lịch trình dùng liều
Dưới 80 kg	1.050 mg	Hằng tuần (tổng cộng 5 liều) từ Tuần 1 đến Tuần 5 - Tuần 1 – chia đôi liều truyền vào Ngày 1 và Ngày 2 - Tuần 2 đến Tuần 5 – truyền vào Ngày 1 - Tuần 6 – không dùng liều
		2 tuần một lần, bắt đầu từ Tuần 7 trở đi
Lớn hơn hoặc bằng 80 kg	1.400 mg	Hằng tuần (tổng cộng 5 liều) từ Tuần 1 đến Tuần 5 - Tuần 1 – chia đôi liều truyền vào Ngày 1 và Ngày 2 - Tuần 2 đến Tuần 5 – truyền vào Ngày 1 - Tuần 6 – không dùng liều
		2 tuần một lần, bắt đầu từ Tuần 7 trở đi

^a Không cần điều chỉnh liều lượng theo những thay đổi về cân nặng sau đó.

RYBREVANT kết hợp với Lazertinib

Thứ tự dùng

Khi kết hợp với lazertinib, hãy cho dùng RYBREVANT vào bất kỳ lúc nào sau khi dùng lazertinib trong cùng ngày. Tham khảo thông tin kê đơn của lazertinib để biết thông tin về liều lượng lazertinib được khuyến nghị. Cho dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được.

Thuốc dùng đồng thời

Khi bắt đầu điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, hãy cho dùng chất kháng đông dự phòng để ngăn ngừa các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) trong bốn tháng đầu điều trị [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.3)]. Nếu không có dấu hiệu hoặc triệu chứng của VTE trong bốn tháng đầu điều trị, hãy cân nhắc ngừng dùng chất kháng đông dự phòng theo quyết định của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Tham khảo thông tin kê đơn của lazertinib để biết thông tin về các thuốc dùng đồng thời.

Khi bắt đầu điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, hãy dùng kem làm mềm không chứa cồn (ví dụ: không chứa isopropanol, không chứa ethanol), đồng thời khuyến khích bệnh nhân hạn chế tiếp xúc với ánh nắng trong khi điều trị và 2 tháng sau đó, mặc quần áo chống nắng và dùng kem chống nắng UVA/UVB phổ rộng để giảm nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi về da liễu [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.4)]. Cân nhắc sử dụng các biện pháp phòng ngừa (ví dụ: dùng thuốc kháng sinh dạng uống) để giảm nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi về da liễu. Tham khảo thông tin kê đơn của lazertinib để biết thông tin về các thuốc dùng đồng thời.

2.5 Thuốc dùng trước điều trị được khuyến cáo

Trước khi truyền RYBREVANT lần đầu (Tuần 1, Ngày 1 và 2), hãy cho dùng thuốc dùng trước điều trị như mô tả trong Bảng 5 để giảm nguy cơ xảy ra các phản ứng liên quan đến truyền dịch [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.1)].

Chỉ cần dùng glucocorticoid cho liều dùng của Ngày 1 và Ngày 2 trong Tuần 1 và khi bắt đầu lại sau thời gian gián đoạn liều kéo dài, sau đó chỉ dùng cho các lần truyền tiếp theo nếu cần thiết (xem Bảng 5). Cho dùng cả thuốc kháng histamin và thuốc hạ sốt trước mọi lần truyền.

Bảng 5: Thuốc dùng trước điều trị

Thuốc	Liều lượng	Đường dùng	Khoảng thời gian dùng liều trước khi dùng RYBREVANT
Thuốc kháng histamin*	Diphenhydramine (25 đến 50 mg) hoặc tương đương	Đường tĩnh mạch	15 đến 30 phút
		Đường uống	30 đến 60 phút
Thuốc hạ sốt*	Acetaminophen (650 đến 1.000 mg)	Đường tĩnh mạch	15 đến 30 phút
		Đường uống	30 đến 60 phút
Glucocorticoid [‡]	Dexamethasone (20 mg) hoặc tương đương	Đường tĩnh mạch	45 đến 60 phút
Glucocorticoid [†]	Dexamethasone (10 mg) hoặc tương đương	Đường tĩnh mạch	45 đến 60 phút

* Bắt buộc ở mọi liều lượng.

[†] Bắt buộc ở liều ban đầu (Ngày 1 Tuần 1).

[‡] Bắt buộc ở liều thứ hai (Ngày 2 Tuần 1); không bắt buộc ở các liều tiếp theo.

2.6 Điều chỉnh liều lượng theo phản ứng bất lợi

Bảng 6 liệt kê các mức giảm liều được khuyến cáo trong trường hợp gặp phản ứng bất lợi khi dùng RYBREVENT.

Bảng 6: Giảm liều trong trường hợp gặp phản ứng bất lợi khi dùng RYBREVENT

Liều lượng khi phản ứng bất lợi xuất hiện	Giảm liều lần 1	Giảm liều lần 2	Giảm liều lần 3
1.050 mg	700 mg	350 mg	Ngừng dùng RYBREVENT
1.400 mg	1.050 mg	700 mg	
1.750 mg	1.400 mg	1.050 mg	
2.100 mg	1.750 mg	1.400 mg	

Bảng 7 cung cấp thông tin về việc điều chỉnh liều lượng và cách quản lý các phản ứng bất lợi được khuyến cáo khi dùng RYBREVENT.

Bảng 7: Điều chỉnh liều lượng và cách quản lý các phản ứng bất lợi được khuyến cáo khi dùng RYBREVENT

Phản ứng bất lợi	Mức độ nghiêm trọng	Điều chỉnh liều lượng
Phản ứng liên quan đến truyền dịch (IRR) [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.1)]	Cấp độ 1 đến 2	- Tạm dừng truyền RYBREVENT nếu nghi ngờ có IRR và theo dõi bệnh nhân cho đến khi các triệu chứng của phản ứng biến mất. - Tiếp tục truyền ở mức 50% tốc độ truyền mà phản ứng xảy ra. - Nếu không có thêm triệu chứng nào sau 30 phút thì có thể tăng tốc độ truyền lên (xem Bảng 8 và 9). - Dùng corticosteroid cùng với thuốc dùng trước điều trị cho liều tiếp theo (xem Bảng 5).
	Cấp độ 3	- Tạm dừng truyền RYBREVENT và cho dùng thuốc chăm sóc hỗ trợ. Theo dõi bệnh nhân liên tục cho đến khi các triệu chứng của phản ứng biến mất. - Tiếp tục truyền ở mức 50% tốc độ truyền mà phản ứng xảy ra. - Nếu không có thêm triệu chứng nào sau 30 phút thì có thể tăng tốc độ truyền lên (xem Bảng 8 và 9). - Dùng corticosteroid cùng với thuốc dùng trước điều trị cho liều tiếp theo (xem Bảng 5). Đối với trường hợp tái phát Cấp độ 3, hãy ngừng hẳn RYBREVENT.
	Cấp độ 4 hoặc có phản ứng sốc phản vệ/quá mẫn ở bất kỳ Cấp độ nào	Ngừng hẳn RYBREVENT.
Bệnh phổi kẽ (ILD)/viêm phổi [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.2)]	Bất kỳ Cấp độ nào	- Tạm ngừng RYBREVENT nếu nghi ngờ bị ILD/viêm phổi. - Ngừng hẳn RYBREVENT nếu xác nhận bị ILD/viêm phổi.

Bảng 7: Điều chỉnh liều lượng và cách quản lý các phản ứng bất lợi được khuyến cáo khi dùng RYBREVENT (tiếp)

Phản ứng bất lợi	Mức độ nghiêm trọng	Điều chỉnh liều lượng
Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) [Áp dụng cho trường hợp dùng kết hợp với lazertinib, xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.3)]	Cấp độ 2 hoặc 3	- Tạm ngừng RYBREVENT và lazertinib. - Điều trị bằng chất kháng đông theo chỉ định lâm sàng. - Sau khi bắt đầu điều trị bằng chất kháng đông, hãy tiếp tục dùng RYBREVENT và lazertinib theo liều lượng cũ dựa trên quyết định của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe.
	Cấp độ 4 hoặc tái phát Cấp độ 2 hoặc 3, dù dùng thuốc kháng đông ở mức điều trị	- Tạm ngừng lazertinib và ngừng hẳn RYBREVENT. - Điều trị bằng chất kháng đông theo chỉ định lâm sàng. - Sau khi bắt đầu điều trị bằng chất kháng đông, có thể tiếp tục điều trị bằng lazertinib theo liều lượng cũ dựa trên quyết định của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe.
Phản ứng bất lợi về da liễu (bao gồm viêm da dạng mụn trứng cá, ngứa, khô da) [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.4)]	Cấp độ 1 hoặc Cấp độ 2	- Bắt đầu quy trình quản lý chăm sóc hỗ trợ. - Đánh giá lại sau 2 tuần; nếu tình trạng phát ban không cải thiện, hãy cân nhắc giảm liều.
	Cấp độ 3	- Tạm ngừng RYBREVENT và bắt đầu quy trình quản lý chăm sóc hỗ trợ. - Khi hồi phục đến ≤ Cấp độ 2, hãy tiếp tục dùng RYBREVENT ở mức liều đã giảm. - Nếu không cải thiện trong vòng 2 tuần, hãy ngừng hẳn việc điều trị.
	Cấp độ 4	Ngừng hẳn RYBREVENT.
	Tình trạng da nổi bọng nước, phỏng rộp hoặc bong tróc nghiêm trọng (bao gồm cả hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN))	Ngừng hẳn RYBREVENT.
Các phản ứng bất lợi khác [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)]	Cấp độ 3	- Tạm ngừng RYBREVENT cho đến khi phục hồi đến ≤ Cấp độ 1 hoặc mức ban đầu. - Tiếp tục dùng ở liều lượng cũ nếu phục hồi trong vòng 1 tuần. - Tiếp tục dùng ở mức liều đã giảm nếu phục hồi sau 1 tuần nhưng trong vòng 4 tuần. - Ngừng hẳn nếu không phục hồi trong vòng 4 tuần.
	Cấp độ 4	- Tạm ngừng RYBREVENT cho đến khi phục hồi đến ≤ Cấp độ 1 hoặc mức ban đầu. - Tiếp tục dùng ở mức liều đã giảm nếu phục hồi trong vòng 4 tuần. - Ngừng hẳn nếu không phục hồi trong vòng 4 tuần. - Ngừng hẳn nếu xảy ra các phản ứng Cấp độ 4 tái phát.

Điều chỉnh liều lượng được khuyến cáo theo các phản ứng bất lợi khi dùng RYBREVENT kết hợp với Lazertinib

Khi cho dùng RYBREVENT kết hợp với lazertinib, nếu xảy ra phản ứng bất lợi đòi hỏi phải giảm liều sau khi tạm ngừng điều trị và giải quyết phản ứng, trước tiên hãy giảm liều RYBREVENT.

Tham khảo thông tin kê đơn của lazertinib để biết thông tin về việc điều chỉnh liều lượng lazertinib.

Điều chỉnh liều lượng được khuyến cáo theo các phản ứng bất lợi khi dùng RYBREVENT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed

Khi cho dùng RYBREVENT kết hợp với carboplatin và pemetrexed, hãy điều chỉnh liều dùng của một hoặc nhiều loại thuốc. Tạm ngừng hoặc ngừng sử dụng RYBREVENT như trình bày trong Bảng 7. Tham khảo thông tin kê đơn cho carboplatin và pemetrexed để biết thêm thông tin về việc điều chỉnh liều lượng.

2.7 Chuẩn bị

Pha loãng và chuẩn bị RYBREVANT trước khi dùng để truyền tĩnh mạch.

- Kiểm tra để đảm bảo dung dịch RYBREVANT có màu từ trong suốt đến vàng nhạt. Các sản phẩm thuốc không qua đường ruột phải được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện các hạt vật chất và sự đổi màu trước khi dùng, bất cứ khi nào điều kiện của dung dịch và hộp đựng cho phép kiểm tra. Không sử dụng nếu có hiện tượng đổi màu hoặc xuất hiện các hạt nhìn thấy được.
- Xác định liều lượng và số lượng lọ RYBREVANT cần thiết dựa trên cân nặng ban đầu của bệnh nhân [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.3)]. Mỗi lọ RYBREVANT chứa 350 mg amivantamab-vmjw.
- Bơm ra và sau đó loại bỏ một lượng thể tích Dung dịch tiêm Dextrose 5% hoặc Dung dịch tiêm Natri Clorua 0,9% từ túi truyền dịch 250 ml sao cho bằng với thể tích RYBREVANT cần thêm vào (tức là loại bỏ 7 ml chất pha loãng từ túi truyền dịch đối với mỗi lọ RYBREVANT). Chỉ sử dụng túi truyền dịch làm bằng polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE) hoặc hỗn hợp polyolefin (PP+PE).
- Bơm 7 ml RYBREVANT từ mỗi lọ và thêm vào túi truyền dịch. Thể tích cuối cùng trong túi truyền dịch phải là 250 ml. Loại bỏ phần thuốc không dùng đến còn trong lọ.
- Nhẹ nhàng lật ngược túi để trộn đều dung dịch. Không được lắc.
- Dung dịch đã pha loãng nên được cho dùng trong vòng 10 giờ (bao gồm cả thời gian truyền) ở nhiệt độ phòng từ 15°C đến 25°C (59°F đến 77°F).

2.8 Cách dùng

- Cho dùng dung dịch RYBREVANT đã pha loãng [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.7)] bằng cách truyền tĩnh mạch thông qua bộ truyền dịch được trang bị bộ điều chỉnh lưu lượng và bộ lọc polyethersulfone (PES) gắn trong dây, vô trùng, không gây sốt, ít liên kết với protein (kích thước lỗ 0,2 micromet).
- Bộ dụng cụ truyền phải được làm bằng polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP hoặc PE.
- Bộ dụng cụ truyền có bộ lọc **phải** được rửa bằng Dung dịch tiêm Dextrose 5% hoặc Dung dịch tiêm Natri Clorua 0,9% trước khi bắt đầu mỗi lần truyền RYBREVANT.
- Không truyền RYBREVANT cùng với các chất khác trong cùng một đường truyền tĩnh mạch.

RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed

- Cho dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed qua đường tĩnh mạch với tần suất 3 tuần một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được theo tốc độ truyền trong Bảng 8.
- Cho dùng RYBREVANT qua đường truyền ngoại biên vào Tuần 1 và Tuần 2 để giảm nguy cơ xảy ra phản ứng liên quan đến truyền dịch trong quá trình điều trị ban đầu [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.1)].
- RYBREVANT có thể được cho dùng qua đường truyền trung tâm trong những tuần tiếp theo.
- Đối với lần truyền đầu tiên, hãy chuẩn bị RYBREVANT càng gần thời điểm dùng thuốc càng tốt để có thể kéo dài thời gian truyền trong trường hợp xảy ra phản ứng liên quan đến truyền dịch.
- Cho truyền pemetrexed trước, sau đó đến carboplatin và cuối cùng là RYBREVANT.

Bảng 8: Tốc độ truyền RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed để điều trị NSCLC

Cân nặng dưới 80 kg			
Tuần	Liều lượng (mỗi túi 250 ml)	Tốc độ truyền ban đầu (ml/giờ)	LTốc độ truyền của lần truyền tiếp theo [†] (ml/giờ)
Tuần 1 (chia đôi liều truyền)			
Tuần 1 Ngày 1	350 mg	50	75
Tuần 1 Ngày 2	1.050 mg	33	50
Tuần 2	1.400 mg	65	
Tuần 3	1.400 mg	85	
Tuần 4	1.400 mg	125	
Tuần 5 và 6	Không có liều nào		
Tuần 7 và cứ mỗi 3 tuần sau đó	1.750 mg	125	

Bảng 8: Tốc độ truyền RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed để điều trị NSCLC (tiếp)

Cân nặng lớn hơn hoặc bằng 80 kg			
Tuần	Liều lượng (mỗi túi 250 ml)	Tốc độ truyền ban đầu (ml/giờ)	Tốc độ truyền của lần truyền tiếp theo (ml/giờ)
Tuần 1 (chia đôi liều truyền)			
Tuần 1 Ngày 1	350 mg	50	75
Tuần 1 Ngày 2	1.400 mg	25	50
Tuần 2	1.750 mg	65	
Tuần 3	1.750 mg	85	
Tuần 4	1.750 mg	125	
Tuần 5 và 6	Không có liều nào		
Tuần 7 và cứ mỗi 3 tuần sau đó	2.100 mg	125	

[†] Nếu không có phản ứng liên quan đến truyền dịch, hãy tăng tốc độ truyền ban đầu lên tốc độ truyền của các lần tiếp theo sau 2 giờ dựa trên khả năng dung nạp của bệnh nhân. Tổng thời gian truyền là khoảng 4–6 giờ cho ngày 1 và 6–8 giờ cho ngày 2. Thời gian truyền trong lần tiếp theo là khoảng 2 giờ.

RYBREVANT kết hợp với Lazertinib hoặc RYBREVANT dưới dạng đơn chất

- Cho dùng RYBREVANT dưới dạng đơn chất truyền qua đường tĩnh mạch với tần suất 2 tuần một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được theo tốc độ truyền trong Bảng 9.
- Cho dùng RYBREVANT qua đường truyền ngoại biên vào Tuần 1 và Tuần 2 để giảm nguy cơ xảy ra phản ứng liên quan đến truyền dịch trong quá trình điều trị ban đầu [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.1)].
- RYBREVANT có thể được cho dùng qua đường truyền trung tâm trong những tuần tiếp theo.
- Đối với lần truyền đầu tiên, hãy chuẩn bị RYBREVANT càng gần thời điểm dùng thuốc càng tốt để có thể kéo dài thời gian truyền trong trường hợp xảy ra phản ứng liên quan đến truyền dịch.
- Khi kết hợp với lazertinib, hãy cho dùng RYBREVANT vào bất kỳ lúc nào sau khi dùng lazertinib trong cùng ngày.

Bảng 9: Tốc độ truyền của RYBREVANT khi kết hợp với Lazertinib hoặc RYBREVANT dưới dạng đơn chất

Cân nặng dưới 80 kg			
Tuần	Liều lượng (mỗi túi 250 ml)	Tốc độ truyền ban đầu (ml/giờ)	Tốc độ truyền của lần truyền tiếp theo [†] (ml/giờ)
Tuần 1 (chia đôi liều truyền)			
Tuần 1 Ngày 1	350 mg	50	75
Tuần 1 Ngày 2	700 mg	50	75
Tuần 2	1.050 mg	85	
Tuần 3	1.050 mg	125	
Tuần 4	1.050 mg	125	
Tuần 5	1.050 mg	125	
Tuần 6	Không có liều nào		
Tuần 7 và cứ mỗi 2 tuần sau đó	1.050 mg	125	
Cân nặng lớn hơn hoặc bằng 80 kg			
Tuần	Liều lượng (mỗi túi 250 ml)	Tốc độ truyền ban đầu (ml/giờ)	Tốc độ truyền của lần truyền tiếp theo [†] (ml/giờ)
Tuần 1 (chia đôi liều truyền)			
Tuần 1 Ngày 1	350 mg	50	75

Bảng 9: Tốc độ truyền của RYBREVANT khi kết hợp với Lazertinib hoặc RYBREVANT dưới dạng đơn chất (tiếp)

Cân nặng lớn hơn hoặc bằng 80 kg			
Tuần	Liều lượng (mỗi túi 250 ml)	Tốc độ truyền ban đầu (ml/giờ)	Tốc độ truyền của lần truyền tiếp theo [†] (ml/giờ)
Tuần 1 Ngày 2	1.050 mg	35	50
Tuần 2	1.400 mg		65
Tuần 3	1.400 mg		85
Tuần 4	1.400 mg		125
Tuần 5	1.400 mg		125
Tuần 6		Không có liều nào	
Tuần 7 và cứ mỗi 2 tuần sau đó	1.400 mg		125

[†] Nếu không có phản ứng liên quan đến truyền dịch, hãy tăng tốc độ truyền ban đầu lên tốc độ truyền của các lần tiếp theo sau 2 giờ dựa trên khả năng dung nạp của bệnh nhân. Tổng thời gian truyền là khoảng 4–6 giờ cho ngày 1 và 6–8 giờ cho ngày 2. Thời gian truyền trong lần tiếp theo là khoảng 2 giờ.

3 DẠNG BẢO CHẾ VÀ NỒNG ĐỘ

Mũi tiêm: Dung dịch 350 mg/7 ml (50 mg/ml) có màu từ trong suốt đến vàng nhạt và được đựng trong lọ một liều.

4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không có.

5 CẢNH BÁO VÀ PHÒNG NGỪA

5.1 Phản ứng liên quan đến truyền dịch

RYBREVANT có thể gây ra các phản ứng liên quan đến truyền dịch (IRR) bao gồm cả sốc phản vệ; các dấu hiệu và triệu chứng của IRR bao gồm khó thở, đỏ bừng mặt, sốt, ớn lạnh, buồn nôn, khó chịu ở ngực, hạ huyết áp và nôn mửa. Thời gian trung bình đến khi bắt đầu xuất hiện IRR là khoảng 1 giờ.

RYBREVANT kết hợp với Lazertinib

RYBREVANT kết hợp với lazertinib có thể gây ra các phản ứng liên quan đến truyền dịch. Trong nghiên cứu MARIPOSA, [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], IRR đã xảy ra ở 63% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, bao gồm cả Cấp độ 3 ở 5% bệnh nhân và Cấp độ 4 ở 1% bệnh nhân. Tỷ lệ điều chỉnh truyền dịch do IRR là 54% và giảm liều RYBREVANT do IRR là 0,7% số bệnh nhân. Phản ứng liên quan đến truyền dịch dẫn đến việc ngừng hẳn RYBREVANT xảy ra ở 4,5% số bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib.

RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed

Dựa trên nhóm đối tượng an toàn được gộp lại [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], IRR đã xảy ra ở 50% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed, bao gồm cả các phản ứng bất lợi Cấp độ 3 (3,2%). Tỷ lệ điều chỉnh truyền dịch do IRR là 46% và số bệnh nhân đã ngừng hẳn RYBREVANT do IRR là 2,8%.

RYBREVANT dưới dạng đơn chất

Trong nghiên cứu CHRYSALIS, [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], IRR đã xảy ra ở 66% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT dưới dạng đơn chất. Trong số những bệnh nhân được điều trị vào Ngày 1 Tuần 1, 65% đã gặp phải IRR, trong khi tỷ lệ IRR vào lần truyền Ngày 2 là 3,4%, vào lần truyền Tuần 2 là 0,4% và tích lũy qua các lần truyền tiếp theo là 1,1%. Trong số các IRR được báo cáo, Cấp độ 1–2 chiếm 97%, Cấp độ 3 chiếm 2,2% và Cấp độ 4 chiếm 0,4%. Thời gian trung bình đến khi bắt đầu xuất hiện IRR là 1 giờ (phạm vi từ 0,1 đến 18 giờ) sau khi bắt đầu truyền. Tỷ lệ điều chỉnh truyền dịch do IRR là 62% và số bệnh nhân đã ngừng hẳn RYBREVANT do IRR là 1,3%.

Dùng trước thuốc kháng histamin, thuốc hạ sốt và glucocorticoid, sau đó truyền RYBREVANT theo khuyến cáo [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.5)]. Cho dùng RYBREVANT qua đường truyền ngoại biên vào Tuần 1 và Tuần 2 để giảm nguy cơ xảy ra phản ứng liên quan đến truyền dịch [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.8)].

Theo dõi bệnh nhân để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng truyền dịch trong quá trình truyền RYBREVANT trong điều kiện có sẵn thuốc và thiết bị hồi sức tim phổi. Tạm ngừng truyền dịch nếu nghi ngờ có IRR. Giảm tốc độ truyền hoặc ngừng hẳn RYBREVANT tùy theo mức độ nghiêm trọng [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.6)]. Nếu xảy ra phản ứng quá mẫn, hãy ngừng hẳn RYBREVANT.

5.2 Bệnh phổi kẽ/Viêm phổi

RYBREVANT có thể gây ra bệnh phổi kẽ (ILD)/viêm phổi nghiêm trọng và dẫn đến tử vong.

RYBREVANT kết hợp với Lazertinib

Trong nghiên cứu MARIPOSA, [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], ILD/viêm phổi đã xảy ra ở 3,1% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, bao gồm cả Cấp độ 3 ở 1% số bệnh nhân và Cấp độ 4 ở 0,2% số bệnh nhân. Đã có một trường hợp tử vong do ILD/viêm phổi và 2,9% số bệnh nhân đã ngừng hẳn RYBREVANT và lazertinib do ILD/viêm phổi [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)].

RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed

Dựa trên nhóm đối tượng an toàn được gộp lại [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], ILD/viêm phổi đã xảy ra ở 2,1% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed, trong đó 1,8% số bệnh nhân gặp ILD/viêm phổi ở Cấp độ 3. 2,1% số bệnh nhân đã ngừng sử dụng RYBREVANT do ILD/viêm phổi.

RYBREVANT dưới dạng đơn chất

Trong nghiên cứu CHRYSALIS, [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], ILD/viêm phổi đã xảy ra ở 3,3% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT dưới dạng đơn chất, trong đó 0,7% số bệnh nhân bị ILD/viêm phổi ở Cấp độ 3. Ba bệnh nhân (1%) đã ngừng hẳn RYBREVANT do ILD/viêm phổi.

Theo dõi bệnh nhân để phát hiện các triệu chứng mới xuất hiện hoặc trở nặng của tình trạng biểu hiện là ILD/viêm phổi (ví dụ: khó thở, ho, sốt). Ngay lập tức tạm ngừng RYBREVANT ở những bệnh nhân nghi ngờ mắc ILD/viêm phổi và ngừng dùng hẳn nếu xác nhận mắc ILD/viêm phổi [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.6)].

5.3 Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) khi sử dụng đồng thời RYBREVANT và Lazertinib

RYBREVANT kết hợp với lazertinib có thể gây ra các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) nghiêm trọng và dẫn đến tử vong, bao gồm cả huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi. Phần lớn các biến cố này xảy ra trong bốn tháng đầu trị liệu [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)].

Trong nghiên cứu MARIPOSA, [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], VTE đã xảy ra ở 36% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, bao gồm cả Cấp độ 3 ở 10% số bệnh nhân và Cấp độ 4 ở 0,5% số bệnh nhân. VTE xuất hiện trong quá trình nghiên cứu đã xảy ra ở 1,2% số bệnh nhân (n=5) khi đang điều trị bằng thuốc kháng đông. Đã có hai trường hợp tử vong do VTE (0,5%), 9% số bệnh nhân bị VTE dẫn đến tạm ngừng RYBREVANT, 1% số bệnh nhân bị VTE dẫn đến việc giảm liều RYBREVANT và 3,1% số bệnh nhân bị VTE dẫn đến ngừng hẳn RYBREVANT. Thời gian trung bình đến khi bắt đầu xảy ra VTE là 84 ngày (phạm vi: từ 6 đến 777 ngày). Cho dùng thuốc kháng đông dự phòng trong bốn tháng đầu điều trị [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.4)]. Không khuyến khích sử dụng thuốc điều trị kháng vitamin K. Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của biến cố VTE và điều trị theo hướng dẫn y tế phù hợp.

Tạm ngừng RYBREVANT và lazertinib tùy theo mức độ nghiêm trọng [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.6)]. Sau khi bắt đầu điều trị bằng chất kháng đông, hãy tiếp tục dùng RYBREVANT và lazertinib theo liều lượng cũ dựa trên quyết định của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.4)]. Trong trường hợp VTE tái phát mặc dù đã điều trị bằng thuốc kháng đông, hãy ngừng hẳn RYBREVANT. Có thể tiếp tục dùng lazertinib theo liều lượng cũ dựa trên quyết định của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.6)]. Tham khảo thông tin kê đơn của lazertinib để biết thông tin điều chỉnh liều lượng lazertinib được khuyến cáo.

5.4 Phản ứng bất lợi về da liễu

RYBREVANT có thể gây phát ban nghiêm trọng, bao gồm cả hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), viêm da dạng mụn trứng cá, ngứa và khô da.

RYBREVANT kết hợp với Lazertinib

Trong nghiên cứu MARIPOSA, [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], tình trạng phát ban đã xảy ra ở 86% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, bao gồm cả Cấp độ 3 ở 26% số bệnh nhân. Thời gian trung bình đến khi bắt đầu xảy ra phát ban là 14 ngày (phạm vi: 1 đến 556 ngày). Phát ban dẫn đến tạm ngừng sử dụng RYBREVANT đã xảy ra ở 37% số bệnh nhân, phát ban dẫn đến giảm liều RYBREVANT đã xảy ra ở 23% số bệnh nhân và phát ban dẫn đến việc ngừng hẳn RYBREVANT đã xảy ra ở 5% số bệnh nhân.

RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed

Dựa trên nhóm đối tượng an toàn được gộp lại [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], phát ban đã xảy ra ở 82% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed, bao gồm cả các phản ứng bất lợi Cấp độ 3 (15%). Phát ban dẫn đến giảm liều xảy ra ở 14% số bệnh nhân, 2,5% số bệnh nhân đã ngừng hẳn RYBREVANT và 3,1% số bệnh nhân ngừng dùng pemetrexed.

RYBREVANT dưới dạng đơn chất

Trong nghiên cứu CHRYSALIS, [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], phát ban đã xảy ra ở 74% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT dưới dạng đơn chất, trong đó 3,3% số bệnh nhân bị phát ban ở Cấp độ 3. Thời gian trung bình đến khi bắt đầu xảy ra phát ban là 14 ngày (phạm vi: 1 đến 276 ngày). Phát ban dẫn đến giảm liều đã xảy ra ở 5% số bệnh nhân và số bệnh nhân đã bị ngừng hẳn RYBREVANT do phát ban là 0,7% [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)].

Biến cố hoạt tử thượng bì nhiễm độc (TEN) đã xảy ra ở một bệnh nhân (0,3%) được điều trị bằng RYBREVANT dưới dạng đơn chất.

Yêu cầu bệnh nhân hạn chế tiếp xúc với ánh nắng trong khi điều trị bằng RYBREVANT và 2 tháng sau đó. Khuyến cáo bệnh nhân nên mặc quần áo chống nắng và bôi kem chống nắng UVA/UVB phổ rộng. Khuyến nghị dùng kem làm mềm không chứa cồn (ví dụ: không chứa isopropanol, không chứa ethanol) cho da khô.

Khi bắt đầu điều trị bằng RYBREVANT, hãy cho dùng kem làm mềm không chứa cồn (ví dụ: không chứa isopropanol, không chứa ethanol) để giảm nguy cơ xảy ra phản ứng bất lợi về da liễu. Cân nhắc sử dụng các biện pháp phòng ngừa (ví dụ: dùng thuốc kháng sinh dạng uống) để giảm nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi về da liễu. Nếu xuất hiện phản ứng trên da, hãy bắt đầu dùng corticosteroid dạng bôi và thuốc kháng sinh dạng bôi và/hoặc dạng uống. Đối với phản ứng Cấp độ 3, hãy bổ sung steroid dạng uống và cân nhắc việc tham khảo ý kiến bác sĩ da liễu. Chuyển ngay những bệnh nhân có biểu hiện phát ban nghiêm trọng, phát ban có hình dạng hoặc phân bố bất thường hoặc không cải thiện trong vòng 2 tuần đến bác sĩ da liễu. Tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng hẳn RYBREVANT tùy theo mức độ nghiêm trọng [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.6)].

5.5 Độc tính ở mắt

RYBREVANT có thể gây ra độc tính ở mắt, bao gồm viêm giác mạc, viêm bờ mi, các triệu chứng khô mắt, đỏ kết mạc, mờ mắt, suy giảm thị lực, ngứa mắt và viêm màng bồ đào.

RYBREVANT kết hợp với Lazertinib

Trong nghiên cứu MARIPOSA, [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], độc tính ở mắt đã xảy ra ở 16% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, bao gồm cả độc tính Cấp độ 3 hoặc 4 ở 0,7% số bệnh nhân. Tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng hẳn RYBREVANT và tiếp tục dùng lazertinib tùy theo mức độ nghiêm trọng [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.4)].

RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed

Dựa trên nhóm đối tượng an toàn được gộp lại [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], độc tính ở mắt đã xảy ra ở 16% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed. Tất cả các biến cố đều ở Cấp độ 1 hoặc 2.

RYBREVANT dưới dạng đơn chất

Trong nghiên cứu CHRYSALIS, [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)], tình trạng viêm giác mạc đã xảy ra ở 0,7% số bệnh nhân và tình trạng viêm màng bồ đào đã xảy ra ở 0,3% số bệnh nhân được điều trị bằng RYBREVANT. Tất cả các biến cố đều ở Cấp độ 1-2.

Chuyển ngay những bệnh nhân có triệu chứng mới xuất hiện hoặc trở nặng về mắt đến bác sĩ nhãn khoa. Tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng hẳn RYBREVANT tùy theo mức độ nghiêm trọng [xem phần Liều lượng và cách dùng (2.6)].

5.6 Độc tính đối với phôi thai-thai nhi

Dựa trên cơ chế hoạt động và kết quả phát hiện từ các mẫu động vật, RYBREVANT có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Việc sử dụng các phân tử ức chế EGFR khác trên động vật mang thai đã dẫn đến tăng tỷ lệ suy giảm sự phát triển của phôi thai-thai nhi, thai chết lưu và sảy thai. Cho phụ nữ có khả năng sinh sản biết về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Khuyến cáo bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong 3 tháng sau khi dùng liều RYBREVANT cuối cùng. [xem phần Sử dụng ở nhóm đối tượng cụ thể (8.1, 8.3)].

6 PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Các phản ứng bất lợi sau đây sẽ được trình bày ở phần khác trong nhãn thuốc:

- Phản ứng liên quan đến truyền dịch (IRR) [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.1)]
- Bệnh phổi kẽ/viêm phổi [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.2)]
- Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.3)]
- Phản ứng bất lợi về da liễu [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.4)]
- Độc tính ở mắt [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.5)]

6.1 Bài học từ thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau nên không thể so sánh trực tiếp tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được từ thử nghiệm lâm sàng của loại thuốc này với loại thuốc khác và tỷ lệ này có thể không đúng với tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

RYBREVANT kết hợp với Lazertinib

Dữ liệu được mô tả trong phần CẢNH BÁO VÀ PHÒNG NGỪA phản ánh việc tiếp xúc với RYBREVANT khi dùng kết hợp với lazertinib trong nghiên cứu MARIPOSA ở 421 bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển tại chỗ hoặc di căn chưa được điều trị trước đó và có khối u có đột biến mất đoạn trên exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21 [xem phần Nghiên cứu lâm sàng (14.1)]. Bệnh nhân được cho dùng RYBREVANT qua đường tĩnh mạch ở liều lượng 1.050 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 1.400 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) một lần mỗi tuần trong 4 tuần, sau đó cứ 2 tuần một lần bắt đầu từ tuần thứ 5 và có kết hợp với lazertinib, 240 mg dùng đường uống một lần mỗi ngày, cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được. Trong số 421 bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, 73% đã dùng thuốc trong từ 6 tháng trở lên và 59% đã dùng thuốc trong hơn một năm. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥20%) là phát ban, độc tính ở móng, phản ứng liên quan đến truyền dịch, phù nề, đau cơ xương, viêm miệng, VTE, dị cảm, mệt mỏi, tiêu chảy, táo bón, COVID-19,

khô da, xuất huyết, chán ăn, ngứa, buồn nôn và độc tính ở mắt. Những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở Cấp độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất (≥2%) là giảm albumin, tăng ALT, giảm natri, giảm hemoglobin, tăng AST, tăng GGT và tăng magiê.

RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed

Nhóm đối tượng an toàn được gộp lại như mô tả trong phần CẢNH BÁO VÀ PHÒNG NGỪA cũng phản ánh việc tiếp xúc với RYBREVANT khi kết hợp với carboplatin và pemetrexed ở 281 bệnh nhân trong hai nghiên cứu:

- Nghiên cứu MARIPOSA-2 [xem phần Nghiên cứu lâm sàng (14.2)] ở 130 bệnh nhân đã được điều trị NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn trước đó có đột biến mất đoạn trên exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21 và bệnh đã tiến triển trong hoặc sau khi điều trị bằng osimertinib.
- Nghiên cứu PAPILLON [xem phần Nghiên cứu lâm sàng (14.3)] ở 151 bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR nhưng chưa được điều trị trước đó.

Bệnh nhân được cho dùng RYBREVANT qua đường tĩnh mạch ở liều lượng 1.400 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 1.750 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) một lần mỗi tuần trong 4 tuần, sau đó cứ 3 tuần một lần ở liều lượng 1.750 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 2.100 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) bắt đầu từ Tuần 7 cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được, kết hợp với carboplatin ở vùng dưới đường cong AUC 5 cứ 3 tuần một lần, trong tối đa 12 tuần, và với pemetrexed ở liều lượng 500 mg/m² cứ 3 tuần một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được. Trong số 281 bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed, 65% đã dùng thuốc trong từ 6 tháng trở lên và 24% đã dùng thuốc trong hơn một năm. Trong nhóm đối tượng an toàn, các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥20%) là phát ban, độc tính ở móng, phản ứng liên quan đến truyền dịch, mệt mỏi, buồn nôn, viêm miệng, táo bón, phù nề, chán ăn, đau cơ xương, nôn mửa và COVID-19. Những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở Cấp độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất (≥2%) là giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, giảm kali, giảm natri, tăng alanine aminotransferase, tăng gamma-glutamyl transferase và giảm albumin.

RYBREVANT dưới dạng đơn chất

Dữ liệu trong phần CẢNH BÁO VÀ PHÒNG NGỪA cũng phản ánh việc tiếp xúc với RYBREVANT dưới dạng đơn chất trong nghiên cứu CHRYSALIS [xem phần Nghiên cứu lâm sàng (14.4)] ở 302 bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn. Bệnh nhân được cho dùng RYBREVANT ở liều lượng 1.050 mg (đối với bệnh nhân có cân nặng ban đầu <80 kg) hoặc 1.400 mg (đối với bệnh nhân có cân nặng ban đầu ≥80 kg) một lần mỗi tuần trong 4 tuần, sau đó cứ 2 tuần một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được. Trong số 302 bệnh nhân dùng RYBREVANT dưới dạng đơn chất, 36% đã dùng thuốc trong từ 6 tháng trở lên và 12% đã dùng thuốc trong hơn một năm. Trong nhóm đối tượng an toàn, các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥20%) là phát ban, phản ứng liên quan đến truyền dịch, viêm quanh móng, đau cơ xương, khó thở, buồn nôn, phù nề, ho, mệt mỏi, viêm miệng, táo bón, nôn mửa và ngứa. Những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở Cấp độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất (≥2%) là tăng gamma glutamyl transferase, giảm natri, giảm kali và tăng phosphatase kiềm.

Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21

Dữ liệu an toàn được mô tả dưới đây phản ánh việc tiếp xúc với RYBREVANT khi dùng kết hợp với lazertinib trong nghiên cứu MARIPOSA ở 421 bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn chưa được điều trị trước đó có khối u có đột biến mất đoạn trên exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21 [xem phần Nghiên cứu lâm sàng (14.1)]. Bệnh nhân được cho dùng RYBREVANT qua đường tĩnh mạch ở liều lượng 1.050 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 1.400 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) một lần mỗi tuần trong 4 tuần, sau đó cứ 2 tuần một lần bắt đầu từ tuần thứ 5 và có kết hợp với lazertinib, 240 mg dùng đường uống một lần mỗi ngày. Trong số 421 bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, 73% đã dùng RYBREVANT trong >6 tháng và 59% đã dùng RYBREVANT trong >1 năm.

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib là 64 tuổi (phạm vi: 25 đến 88); 64% là nữ; 59% là người châu Á, 38% là người da trắng, 1,7% là người Mỹ bản địa hoặc người Alaska bản địa, 0,7% là người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi, 1% không rõ chủng tộc hoặc thuộc chủng tộc khác; và 13% là người gốc Tây Ban Nha hoặc người La-tinh, 67% có đánh giá toàn trạng (PS) theo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) là 1, 33% có PS theo ECOG là 0, 60% có đột biến mất đoạn trên exon 19 của EGFR và 40% có đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21 của EGFR.

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở 49% số bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở ≥2% số bệnh nhân bao gồm VTE (11%), viêm phổi do nhiễm vi sinh vật (4%), phát ban và ILD/viêm phổi (mỗi loại chiếm 2,9%), COVID-19 (2,4%), tràn dịch màng phổi và phản ứng liên quan đến truyền dịch (mỗi loại chiếm 2,1%). Các phản ứng bất lợi gây tử vong đã xảy ra ở 7% số bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib do tử vong không rõ nguyên nhân (1,2%); nhiễm trùng huyết và suy hô hấp (mỗi loại chiếm 1%); viêm phổi do nhiễm vi sinh vật, nhồi máu cơ tim và đột tử (mỗi loại chiếm 0,7%); nhồi máu não, nghẽn mạch phổi (PE) và nhiễm COVID-19 (mỗi loại chiếm 0,5%); và ILD/viêm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) và ngừng tim phổi (mỗi loại chiếm 0,2%).

Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw)

34% số bệnh nhân phải ngừng hẳn RYBREVANT do phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng hẳn dùng thuốc ở ≥1% số bệnh nhân bao gồm phát ban, phản ứng liên quan đến truyền dịch, độc tính ở móng, VTE, ILD/viêm phổi, viêm phổi do nhiễm vi sinh vật, phù nề, giảm albumin máu, mệt mỏi, dị cảm và khó thở.

88% số bệnh nhân phải tạm ngừng sử dụng RYBREVANT do phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi đòi hỏi phải tạm ngừng dùng thuốc ở ≥5% số bệnh nhân bao gồm phản ứng liên quan đến truyền dịch, phát ban, độc tính ở móng, COVID-19, VTE, tăng ALT, phù nề và giảm albumin máu.

46% số bệnh nhân phải giảm liều RYBREVANT do phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi đòi hỏi phải giảm liều ở ≥5% số bệnh nhân bao gồm phát ban và độc tính ở móng.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥20%) là phát ban, độc tính ở móng, phản ứng liên quan đến truyền dịch, đau cơ xương, viêm miệng, phù nề, VTE, dị cảm, mệt mỏi, tiêu chảy, táo bón, COVID-19, xuất huyết, khô da, chán ăn, ngứa và buồn nôn. Những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở Cấp độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất (≥2%) là giảm albumin, giảm natri, tăng ALT, giảm kali, giảm hemoglobin, tăng AST, tăng GGT và tăng magiê.

Bảng 10 tóm tắt các phản ứng bất lợi (≥10%) trong nghiên cứu MARIPOSA.

Bảng 10: Phản ứng bất lợi (≥10%) ở bệnh nhân mắc NSCLC có đột biến mất đoạn trên Exon 19 hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21 trong nghiên cứu MARIPOSA

	RYBREVANT kết hợp với lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Phản ứng bất lợi				
Rối loạn mô da và mô dưới da				
Phát ban*	86	26	48	1,2
Độc tính ở móng*	71	11	34	0,7
Khô da*	25	1	18	0,2
Ngứa	24	0,5	17	0,2
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng liên quan đến thủ thuật				
Phản ứng liên quan đến truyền dịch*	63	6	0	0
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				
Đau cơ xương*	47	2,1	39	1,9
Rối loạn tiêu hóa				
Viêm miệng*	43	2,4	27	0,5
Tiêu chảy*	31	2,6	45	0,9
Táo bón	29	0	13	0
Buồn nôn	21	1,2	14	0,2
Nôn mửa	12	0,5	5	0
Đau bụng*	11	0	10	0
Trĩ	10	0,2	2,1	0,2
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm truyền				
Phù nề*	43	2,6	8	0
Mệt mỏi*	32	3,8	20	1,9
Sốt	12	0	9	0
Rối loạn mạch máu				
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch*	36	11	8	2,8
Xuất huyết*	25	1	13	1,2
Rối loạn hệ thần kinh				
Dị cảm*	35	1,7	10	0,2
Chóng mặt*	14	0	10	0
Đau đầu*	13	0,2	13	0
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh				
COVID-19	26	1,7	24	1,4

Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw)

Bảng 10: Phản ứng bất lợi (≥10%) ở bệnh nhân mắc NSCLC có đột biến mất đoạn trên Exon 19 hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21 trong nghiên cứu MARIPOSA (tiếp)

	RYBREVANT kết hợp với lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Phản ứng bất lợi				
Viêm kết mạc	11	0,2	1,6	0
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Chán ăn	24	1	18	1,4
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất				
Ho*	19	0	23	0
Khó thở*	14	1,7	17	3,5
Rối loạn về mắt				
Độc tính ở mắt*	16	0,7	7	0
Rối loạn tâm thần				
Mất ngủ	10	0	11	0

* Các thuật ngữ theo nhóm

+ Chỉ áp dụng đối với RYBREVANT

Các phản ứng bất lợi có liên quan về mặt lâm sàng ở <10% số bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib bao gồm ILD/viêm phổi (3,1%).

Bảng 11 tóm tắt những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở nghiên cứu MARIPOSA.

Bảng 11: Các tình trạng bất thường trong xét nghiệm chọn lọc (≥20%) mà trở nên tồi tệ hơn so với ban đầu ở những bệnh nhân mắc NSCLC có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21 trong nghiên cứu MARIPOSA*

	RYBREVANT kết hợp với lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Hóa học				
Giảm albumin	89	8	22	0,2
Tăng ALT	65	7	29	2,6
Tăng AST	52	3,8	36	1,9
Tăng phosphatase kiềm	45	0,5	15	0,5
Giảm canxi (đã hiệu chỉnh)	41	1,4	27	0,7
Tăng GGT	39	2,6	24	1,9
Giảm natri	38	7	35	5
Giảm kali	30	5	15	1,2
Tăng creatinin	26	0,7	35	0,7
Giảm magiê	25	0,7	10	0,2
Tăng magiê	12	2,6	20	4,8
Huyết học				
Giảm số lượng tiểu cầu	52	0,7	57	1,4
Giảm hemoglobin	47	3,8	56	1,9
Giảm bạch cầu	38	1	66	0,7
Giảm bạch cầu trung tính	15	1,4	33	1,4

* Mẫu số dùng để tính tỷ lệ là số lượng bệnh nhân có giá trị ban đầu và ít nhất một giá trị sau điều trị đối với xét nghiệm cụ thể trong phòng thí nghiệm.

Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw)

Đã điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) trước đó có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21

Dữ liệu an toàn được mô tả bên dưới phản ánh việc tiếp xúc với RYBREVANT khi kết hợp với carboplatin và pemetrexed đã được đánh giá trong nghiên cứu MARIPOSA-2 [xem phần Nghiên cứu lâm sàng (14.2)]. Bệnh nhân đủ điều kiện đã mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến mất đoạn trên exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21 và bệnh đã tiến triển trong hoặc sau khi điều trị bằng osimertinib. Bệnh nhân bị di căn nội sọ không triệu chứng hoặc đã được điều trị trước đó và ổn định đều đủ điều kiện. Bệnh nhân được cho dùng RYBREVANT qua đường tĩnh mạch ở liều lượng 1.400 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 1.750 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) một lần mỗi tuần trong 4 tuần, sau đó cứ 3 tuần một lần ở liều lượng 1.750 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 2.100 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) bắt đầu từ Tuần 7 cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được, kết hợp với carboplatin ở vùng dưới đường cong AUC 5 cứ 3 tuần một lần, trong tối đa 12 tuần, và với pemetrexed ở liều lượng 500 mg/m² cứ 3 tuần một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được. Trong số các bệnh nhân dùng RYBREVANT (n=130), 52% đã dùng thuốc trong từ 6 tháng trở lên và 7% đã dùng thuốc trong hơn một năm. Thời gian điều trị trung bình là 6,3 tháng (phạm vi: 0 đến 14,7 tháng).

Độ tuổi trung bình là 62 tuổi (phạm vi: 36 đến 84 tuổi); 62% là nữ; 48% là người châu Á, 46% là người da trắng, 2,3% là người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi, 1,5% không báo cáo chủng tộc, 1,5% không rõ chủng tộc, 0,8% là người Alaska bản địa; 7% là người gốc Tây Ban Nha hoặc La-tinh; và 87% có cân nặng ban đầu <80 kg.

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở 32% số bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở >2% số bệnh nhân bao gồm khó thở (3,1%), giảm tiểu cầu (3,1%), nhiễm trùng huyết (2,3%) và nghẽn mạch phổi (2,3%). Các phản ứng bất lợi gây tử vong đã xảy ra ở 2,3% số bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed; những phản ứng này bao gồm suy hô hấp, nhiễm trùng huyết và rung thất (mỗi loại chiếm 0,8%).

11% số bệnh nhân phải ngừng hẳn RYBREVANT do xảy ra phản ứng bất lợi. Phản ứng bất lợi thường gặp nhất dẫn đến việc ngừng sử dụng RYBREVANT ở ≥5% số bệnh nhân là phản ứng liên quan đến truyền dịch.

60% số bệnh nhân phải tạm ngừng sử dụng RYBREVANT do phản ứng bất lợi. 52% số bệnh nhân phải tạm ngừng truyền dịch do phản ứng liên quan đến truyền dịch (IRR). Các phản ứng bất lợi đòi hỏi phải tạm ngừng sử dụng thuốc ở ≥5% số bệnh nhân bao gồm phản ứng liên quan đến truyền dịch, phát ban và mệt mỏi.

17% số bệnh nhân phải giảm liều RYBREVANT do phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi đòi hỏi phải giảm liều ở ≥2% số bệnh nhân bao gồm phát ban.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥20%) là phát ban, phản ứng liên quan đến truyền dịch, mệt mỏi, độc tính ở móng, buồn nôn, táo bón, phù nề, viêm miệng, chán ăn, đau cơ xương, nôn mửa và COVID-19.

Bảng 12 tóm tắt các phản ứng bất lợi trong nghiên cứu MARIPOSA-2.

Bảng 12: Phản ứng bất lợi (≥10%) ở những bệnh nhân đã được điều trị NSCLC trước đó có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21, được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed trong nghiên cứu MARIPOSA-2

Phản ứng bất lợi	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Rối loạn mô da và mô dưới da				
Phát ban*	72	11	12	0
Độc tính ở móng*	45	2,3	0,4	0
Ngứa	15	0	7	0
Khô da*	15	0	2,5	0
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm truyền				
Phản ứng liên quan đến truyền dịch	59	5,4	0,4	0
Mệt mỏi*	51	3,8	35	3,7
Phù nề*	36	1,5	11	0,4
Sốt	12	0	10	0

Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw)

Bảng 12: Phản ứng bất lợi (≥10%) ở những bệnh nhân đã được điều trị NSCLC trước đó có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21, được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed trong nghiên cứu MARIPOSA-2 (tiếp)

Phản ứng bất lợi	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Rối loạn tiêu hóa				
Buồn nôn	45	0,8	37	0,8
Táo bón	39	0,8	30	0
Viêm miệng*	35	2,3	11	0
Nôn mửa	25	0,8	17	0,4
Tiêu chảy*	15	1,5	7	0,8
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Chán ăn	31	0	21	1,2
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				
Đau cơ xương*	30	3,1	19	0,8
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh				
COVID-19	21	1,5	10	0
Rối loạn về mắt				
Độc tính ở mắt*	17	0	3,7	0
Rối loạn mạch máu				
Xuất huyết*	14	0,8	4,9	0
Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch* (VTE)	10	2,3	4,5	2,9
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất				
Ho*	14	0	16	0,4
Khó thở*	13	1,5	8	1,2

* Thuật ngữ theo nhóm

Các phản ứng bất lợi có liên quan về mặt lâm sàng ở <10% số bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed bao gồm: đau bụng, trĩ, chóng mặt, suy giảm thị lực, hội chứng tăng sản lông mi, viêm giác mạc và bệnh phổi kẽ.

Bảng 13 tóm tắt những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở nghiên cứu MARIPOSA-2.

Bảng 13: Các tình trạng bất thường trong xét nghiệm chọn lọc (≥20%) mà trở nên tồi tệ hơn so với ban đầu ở những bệnh nhân mắc NSCLC có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21, được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed trong nghiên cứu MARIPOSA-2

Tình trạng bất thường trong xét nghiệm	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Huyết học				
Giảm bạch cầu	91	42	85	19
Giảm bạch cầu trung tính	74	49	64	25
Giảm tiểu cầu	74	17	58	9

Bảng 13: Các tình trạng bất thường trong xét nghiệm chọn lọc (≥20%) mà trở nên tồi tệ hơn so với ban đầu ở những bệnh nhân mắc NSCLC có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21, được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed trong nghiên cứu MARIPOSA-2 (tiếp)

Tình trạng bất thường trong xét nghiệm	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Giảm hemoglobin	71	12	77	9
Giảm tế bào bạch huyết	69	28	58	18
Hóa học				
Giảm albumin	73	3,8	26	0,4
Giảm natri	49	11	30	6
Tăng aspartate aminotransferase	47	0,8	52	0,9
Tăng phosphatase kiềm	42	0	29	0,4
Tăng alanine aminotransferase	39	3,9	56	6
Giảm magiê	38	0,8	17	0,4
Giảm kali	37	11	12	3,4
Tăng gamma-glutamyl transferase	30	3,1	41	1,3
Giảm canxi (đã hiệu chỉnh)	25	0	11	0,9

Điều trị bước một cho bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) có đột biến chèn đoạn trên Exon 20

Dữ liệu an toàn mô tả bên dưới phản ánh việc tiếp xúc với RYBREVANT khi dùng kết hợp với carboplatin và pemetrexed theo liều lượng được khuyến cáo trong thử nghiệm PAPILLON [xem phần Nghiên cứu lâm sàng (14.3)] ở 151 bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR. Trong số những bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed, thời gian tiếp xúc trung bình là 9,7 tháng (phạm vi: 0,0 đến 26,9 tháng). Ở những bệnh nhân chỉ dùng carboplatin và pemetrexed, thời gian tiếp xúc trung bình là 6,7 tháng (phạm vi: 0,0 đến 25,3).

Độ tuổi trung bình là 61 tuổi (phạm vi: 27 đến 86 tuổi); 56% là nữ; 64% là người Châu Á, 32% là người da trắng, 1,3% là người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi, 1,3% không báo cáo chủng tộc; 89% không phải là người gốc Tây Ban Nha hoặc La-tinh; 86% có cân nặng ban đầu <80 kg.

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng đã xảy ra ở 37% số bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở ≥2% số bệnh nhân bao gồm phát ban, viêm phổi do nhiễm vi sinh vật, bệnh phổi kẽ (ILD), nghẽn mạch phổi, nôn mửa và COVID-19. Các phản ứng bất lợi gây tử vong đã xảy ra ở 7 bệnh nhân (4,6%) do viêm phổi do nhiễm vi sinh vật, tai biến mạch máu não, ngưng tim ngừng thở, COVID-19, nhiễm trùng huyết và tử vong không rõ nguyên nhân.

11% số bệnh nhân phải ngừng hẳn RYBREVANT do phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi dẫn đến việc ngừng hẳn RYBREVANT ở ≥1% số bệnh nhân bao gồm phát ban và ILD.

64% số bệnh nhân phải tạm ngừng sử dụng RYBREVANT do phản ứng bất lợi. 38% số bệnh nhân phải tạm ngừng truyền dịch do phản ứng liên quan đến truyền dịch (IRR). Các phản ứng bất lợi đòi hỏi phải tạm ngừng sử dụng thuốc ở ≥5% số bệnh nhân bao gồm phát ban và độc tính ở móng.

36% số bệnh nhân phải giảm liều RYBREVANT do phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi đòi hỏi phải giảm liều ở ≥5% số bệnh nhân bao gồm phát ban và độc tính ở móng.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥20%) là phát ban, độc tính ở móng, viêm miệng, phản ứng liên quan đến truyền dịch, mệt mỏi, phù nề, táo bón, chán ăn, buồn nôn, COVID-19, tiêu chảy và nôn mửa. Những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở Cấp độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất (≥2%) là giảm albumin, tăng alanine aminotransferase, tăng gamma-glutamyl transferase, giảm natri, giảm kali, giảm magiê, cũng như giảm bạch cầu, hemoglobin, bạch cầu trung tính, tiểu cầu và tế bào bạch huyết.

Bảng 14 tóm tắt các phản ứng bất lợi trong nghiên cứu PAPILLON.

Bảng 14: Các phản ứng bất lợi (≥10%) ở những bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn di căn có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 đã được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed trong nghiên cứu PAPILLON

Phản ứng bất lợi ¹	RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed (n=151)		Carboplatin và Pemetrexed (n=155)	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Rối loạn mô da và mô dưới da				
Phát ban ²	90	19	19	0
Độc tính ở móng ²	62	7	3	0
Khô da ²	17	0	6	0
Rối loạn tiêu hóa				
Viêm miệng ²	43	4	11	0
Táo bón	40	0	30	0,7
Buồn nôn	36	0,7	42	0
Nôn mửa	21	3,3	19	0,7
Tiêu chảy	21	3	13	1,3
Trĩ	12	1	1,3	0
Đau bụng ²	11	0,7	8	0
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm truyền				
Phản ứng liên quan đến truyền dịch	42	1,3	1,3	0
Mệt mỏi ²	42	6	45	3,9
Phù nề ²	40	1,3	19	0
Sốt ²	17	0	6	0
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Chán ăn	36	2,6	28	1,3
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh				
COVID-19	24	2	14	0,6
Viêm phổi do nhiễm vi sinh vật ²	13	5	6	1,9
Rối loạn mạch máu				
Xuất huyết ²	18	0,7	11	1,9
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất				
Ho ²	17	0	16	0
Khó thở ²	11	1,3	16	3,2
Điều tra				
Sụt cân	14	0,7	8	0
Rối loạn hệ thần kinh				
Chóng mặt ²	11	0	12	0
Rối loạn tâm thần				
Mất ngủ	11	0	13	0

¹ Các phản ứng bất lợi được phân cấp độ dựa trên CTCAE phiên bản 5.0

² Thuật ngữ theo nhóm

Các phản ứng bất lợi có liên quan về mặt lâm sàng ở <10% số bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed bao gồm nghẽn mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu, loét da, viêm kết mạc và bệnh phổi kẽ (ILD)/viêm phổi.

Bảng 15 tóm tắt những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở nghiên cứu PAPILLON.

Bảng 15: Các tình trạng bất thường trong xét nghiệm chọn lọc (≥20%) mà trở nên tồi tệ hơn so với ban đầu ở những bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn di căn có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 của EGFR, được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed trong nghiên cứu PAPILLON

Tình trạng bất thường trong xét nghiệm ¹	RYBREVANT kết hợp với Carboplatin và Pemetrexed ²		Carboplatin kết hợp với Pemetrexed ³	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Huyết học				
Giảm bạch cầu	89	17	76	10
Giảm hemoglobin	79	11	85	13
Giảm bạch cầu trung tính	76	36	61	23
Giảm tiểu cầu	70	10	54	12
Giảm tế bào bạch huyết	61	11	49	13
Hóa học				
Giảm albumin	87	7	34	1
Tăng aspartate aminotransferase	60	1	61	1
Tăng alanine aminotransferase	57	4	54	1
Giảm natri	55	7	39	4
Tăng phosphatase kiềm	51	1	28	0
Giảm kali	44	11	17	1
Giảm magiê	39	2	30	1
Tăng gamma-glutamyl transferase	38	4	43	4
Giảm canxi (đã hiệu chỉnh)	27	1	18	1

¹ Các phản ứng bất lợi được phân cấp độ dựa trên CTCAE phiên bản 5.0
² Mẫu số dùng để tính tỷ lệ là khác nhau nằm trong khoảng từ 113 đến 150 dựa trên số lượng bệnh nhân có giá trị ban đầu và ít nhất một giá trị sau điều trị.
³ Mẫu số dùng để tính tỷ lệ là khác nhau nằm trong khoảng từ 119 đến 154 dựa trên số lượng bệnh nhân có giá trị ban đầu và ít nhất một giá trị sau điều trị.

Đã điều trị NSCLC trước đó có đột biến chèn đoạn trên Exon 20
Dữ liệu an toàn mô tả bên dưới phản ánh việc tiếp xúc với RYBREVANT theo liều lượng được khuyến cáo ở 129 bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR trong thử nghiệm CHRYSALIS [xem phần *Nghiên cứu lâm sàng (14.4)*] và bệnh đã có tiến triển trong hoặc sau khi thực hiện hóa trị phác đồ có platin. Trong số các bệnh nhân dùng RYBREVANT, 44% đã dùng thuốc trong từ 6 tháng trở lên và 12% đã dùng thuốc trong hơn một năm.

Độ tuổi trung bình là 62 tuổi (phạm vi: 36 đến 84 tuổi); 61% là nữ; 55% là người Châu Á, 35% là người da trắng và 2,3% là người da đen; và 82% có cân nặng ban đầu <80 kg.

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng đã xảy ra ở 30% số bệnh nhân dùng RYBREVANT. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở ≥2% số bệnh nhân bao gồm nghẽn mạch phổi, viêm phổi/ILD, khó thở, đau cơ xương, viêm phổi do nhiễm vi sinh vật và yếu cơ. Các phản ứng bất lợi gây tử vong đã xảy ra ở 2 bệnh nhân (1,5%) do viêm phổi do nhiễm vi sinh vật và 1 bệnh nhân (0,8%) do đột tử.

11% số bệnh nhân phải ngừng hẳn RYBREVANT do phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi dẫn đến việc ngừng hẳn RYBREVANT ở ≥1% số bệnh nhân bao gồm viêm phổi do nhiễm vi sinh vật, IRR, viêm phổi/ILD, khó thở, tràn dịch màng phổi và phát ban.

78% số bệnh nhân phải tạm ngừng sử dụng RYBREVANT do phản ứng bất lợi. 59% số bệnh nhân phải tạm ngừng truyền dịch do phản ứng liên quan đến truyền dịch (IRR). Các phản ứng bất lợi đòi hỏi phải tạm ngừng sử dụng thuốc ở ≥5% số bệnh nhân bao gồm khó thở, buồn nôn, phát ban, nôn mửa, mệt mỏi và tiêu chảy.

15% số bệnh nhân phải giảm liều RYBREVANT do phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi đòi hỏi phải giảm liều ở ≥2% số bệnh nhân bao gồm phát ban và viêm quanh móng.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (≥20%) là phát ban, IRR, viêm quanh móng, đau cơ xương, khó thở, buồn nôn, mệt mỏi, phù nề, viêm miệng, ho, táo bón và nôn mửa. Những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở Cấp độ 3 hoặc 4 thường gặp nhất (≥2%) là giảm tế bào bạch huyết, giảm albumin, giảm photphat, giảm kali, tăng glucose, tăng phosphatase kiềm, tăng gamma-glutamyl transferase và giảm natri.

Bảng 16 tóm tắt các phản ứng bất lợi trong nghiên cứu CHRYSALIS.

Bảng 16: Các phản ứng bất lợi (≥10%) ở những bệnh nhân mắc NSCLC có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 và bệnh đã tiến triển trong hoặc sau khi thực hiện hóa trị phác đồ có platin và đã dùng RYBREVANT trong nghiên cứu CHRYSALIS

Phản ứng bất lợi	RYBREVANT ¹ (N=129)	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Rối loạn mô da và mô dưới da		
Phát ban*	84	3,9
Ngứa	18	0
Khô da	14	0
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm truyền		
Phản ứng liên quan đến truyền dịch	64	3,1
Mệt mỏi*	33	2,3
Phù nề*	27	0,8
Sốt	13	0
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh		
Viêm quanh móng	50	3,1
Viêm phổi do nhiễm vi sinh vật*	10	0,8
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		
Đau cơ xương*	47	0
Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất		
Khó thở*	37	2,3
Ho*	25	0
Rối loạn tiêu hóa		
Buồn nôn	36	0
Viêm miệng*	26	0,8
Táo bón	23	0
Nôn mửa	22	0
Tiêu chảy	16	3,1
Đau bụng*	11	0,8
Rối loạn mạch máu		
Xuất huyết*	19	0
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Chán ăn	15	0
Rối loạn hệ thần kinh		
Bệnh thần kinh ngoại biên*	13	0
Chóng mặt	12	0,8
Đau đầu*	10	0,8

* Thuật ngữ theo nhóm
¹ Các phản ứng bất lợi được phân cấp độ dựa trên CTCAE phiên bản 4.03

Các phản ứng bất lợi có liên quan về mặt lâm sàng ở <10% số bệnh nhân dùng RYBREVANT bao gồm độc tính ở mắt, ILD/viêm phổi và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN).

Bảng 17 tóm tắt những tình trạng bất thường trong xét nghiệm ở nghiên cứu CHRYSALIS.

Bảng 17: Các tình trạng bất thường trong xét nghiệm chọn lọc (≥20%) mà trở nên tồi tệ hơn so với ban đầu ở những bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn di căn có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 của EGFR và bệnh đã tiến triển trong hoặc sau khi thực hiện hóa trị phác đồ có platin và đã dùng RYBREVANT trong nghiên cứu CHRYSALIS

Tình trạng bất thường trong xét nghiệm	RYBREVANT ⁺ (N=129)	
	Tất cả các cấp độ (%)	Cấp độ 3 hoặc 4 (%)
Hóa học		
Giảm albumin	79	8
Tăng glucose	56	4
Tăng phosphatase kiềm	53	4,8
Tăng creatinin	46	0
Tăng alanine aminotransferase	38	1,6
Giảm phosphate	33	8
Tăng aspartate aminotransferase	33	0
Giảm magiê	27	0
Tăng gamma-glutamyl transferase	27	4
Giảm natri	27	4
Giảm kali	26	6
Huyết học		
Giảm tế bào bạch huyết	36	8

* Mẫu số dùng để tính tỷ lệ là 126 dựa trên số lượng bệnh nhân có giá trị ban đầu và ít nhất một giá trị sau điều trị.

6.2 Trải nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

Các phản ứng bất lợi liên quan đến việc sử dụng RYBREVANT sau đây đã được xác định trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường. Vì một số phản ứng trong số này được báo cáo một cách tự nguyện từ một nhóm đối tượng có quy mô không xác định nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính chính xác tần suất xảy ra hay thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc thuốc.

Rối loạn hệ thống miễn dịch: Phản ứng liên quan đến truyền dịch, bao gồm cả phản ứng sốc phản vệ/quá mẫn.

8 SỬ DỤNG Ở NHÓM ĐỐI TƯỢNG CỤ THỂ

8.1 Mang thai

Tóm tắt rủi ro

Dựa trên cơ chế hoạt động và kết quả phát hiện từ các mẫu động vật, RYBREVANT có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Không có dữ liệu nào về việc sử dụng RYBREVANT ở phụ nữ hoặc động vật mang thai để đánh giá rủi ro của RYBREVANT trong thai kỳ. Việc mất hoặc phá vỡ EGFR ở các mẫu động vật đã dẫn đến tình trạng suy giảm sự phát triển của phôi thai-thai nhi, bao gồm cả các tác động đến sự phát triển của nhau thai, phổi, tim, da và thần kinh. Việc thiếu tín hiệu EGFR hoặc MET đã dẫn đến tình trạng thai chết lưu, dị tật và tử vong sau sinh ở động vật (*xem phần Dữ liệu*). Cho phụ nữ mang thai biết về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Trong dân số Hoa Kỳ, nguy cơ cơ bản ước tính của các dị tật bẩm sinh lớn và sẩy thai trong các thai kỳ được công nhận lâm sàng lần lượt là 2% đến 4% và 15% đến 20%.

Dữ liệu

Dữ liệu trên động vật

Chưa có nghiên cứu nào trên động vật được tiến hành để đánh giá tác động của amivantamab-vmjw đối với khả năng sinh sản và sự phát triển của thai nhi; tuy nhiên, dựa trên cơ chế hoạt động của thuốc, RYBREVANT có thể gây hại hoặc gây dị tật phát triển cho thai nhi. Ở chuột, EGFR có vai trò cực kỳ quan trọng trong các quá trình sinh sản và phát triển, bao gồm làm tổ phôi nang, phát triển nhau thai và đảm bảo sự sống còn và phát triển của phôi thai-thai nhi/sau khi sinh. Việc giảm hoặc loại bỏ tín hiệu EGFR của phôi thai-thai nhi hoặc mẹ có thể ngăn cản quá trình làm tổ, gây mất phôi thai-thai nhi trong nhiều giai đoạn khác nhau của thai kỳ (thông qua tác động đến sự phát triển của nhau thai), có thể gây ra dị tật phát triển và tử vong sớm ở thai nhi sống sót. Kết quả phát triển bất lợi đã được quan sát thấy ở nhiều cơ quan trong phôi thai/cá thể sơ sinh của chuột bị gián đoạn tín hiệu EGFR. Tương tự như vậy, việc loại bỏ MET hoặc HGF phối tử tương ứng có thể gây chết phôi do những khiếm khuyết nghiêm trọng trong quá trình phát triển nhau thai và thai nhi cũng biểu hiện những khiếm khuyết trong quá trình phát triển cơ ở nhiều cơ quan. Khoa học đã chứng minh rằng kháng thể IgG1 của người có thể vượt qua hàng rào nhau thai; do đó, amivantamab-vmjw có thể được truyền từ mẹ sang thai nhi đang phát triển.

8.2 Cho con bú mẹ

Tóm tắt rủi ro

Hiện chưa có dữ liệu nào về sự hiện diện của amivantamab-vmjw trong sữa mẹ, ảnh hưởng của thuốc tới trẻ đang bú hay quá trình tiết sữa. Do RYBREVANT có khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ, hãy khuyến cáo phụ nữ không nên cho con bú mẹ trong thời gian điều trị bằng RYBREVANT và trong 3 tháng sau khi dùng liều cuối cùng.

8.3 Nữ giới và nam giới có khả năng sinh sản

RYBREVANT có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai [*xem phần Sử dụng ở nhóm đối tượng cụ thể (8.1)*].

Thử thai

Xác minh tình trạng mang thai của phụ nữ có khả năng sinh sản trước khi bắt đầu dùng RYBREVANT.

Tránh thai

Nữ giới

Khuyến cáo phụ nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong 3 tháng sau khi dùng liều RYBREVANT cuối cùng.

8.4 Sử dụng cho bệnh nhi

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của RYBREVANT ở bệnh nhi.

8.5 Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi

- Trong số 421 bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với lazertinib trong nghiên cứu MARIPOSA, 45% có độ tuổi ≥65 và 12% có độ tuổi ≥75.
- Trong số 130 bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed trong nghiên cứu MARIPOSA-2, 40% có độ tuổi ≥65 và 10% có độ tuổi ≥75.
- Trong số 151 bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn được điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed trong nghiên cứu PAPILLON, 37% có độ tuổi ≥65 và 8% có độ tuổi ≥75.
- Trong số 302 bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn được điều trị bằng RYBREVANT dưới dạng đơn chất trong nghiên cứu CHRYSALIS, 39% có độ tuổi ≥65 và 11% có độ tuổi ≥75.

Không quan sát thấy sự khác biệt quan trọng nào về mặt lâm sàng liên quan đến độ an toàn hoặc hiệu quả giữa các bệnh nhân ≥65 tuổi và các bệnh nhân trẻ hơn.

11 MÔ TẢ

Amivantamab-vmjw là kháng thể đặc hiệu kép dựa trên immunoglobulin G1 có hàm lượng fucose thấp ở người, hướng đến các thụ thể EGF và MET, được sản xuất bằng dòng tế bào động vật có vú (Buồng trứng chuột lang Trung Quốc [CHO]) thông qua công nghệ DNA tái tổ hợp có trọng lượng phân tử khoảng 148 kDa. Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) dùng truyền tĩnh mạch là dung dịch vô trùng, không chứa chất bảo quản, có màu từ trong suốt đến vàng nhạt và được đựng trong lọ một liều. Độ pH là 5,7.

Mỗi lọ RYBREVANT chứa 350 mg (50 mg/ml) amivantamab-vmjw, EDTA disodium salt dihydrate (0,14 mg), L-histidine (2,3 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (8,6 mg), L-methionine (7 mg), polysorbate 80 (4,2 mg), sucrose (595 mg) và nước pha tiêm, USP.

12 DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

12.1 Cơ chế hoạt động

Amivantamab-vmjw là một kháng thể đặc hiệu kép liên kết với các miền ngoại bào của EGFR và MET.

Trong các nghiên cứu trong ống nghiệm và trong cơ thể, amivantamab-vmjw có thể phá vỡ chức năng truyền tín hiệu của EGFR và MET trong các mẫu đột biến xóa đoạn trên exon 19, thay thế đoạn L858R trên exon 21 và chèn đoạn trên exon 20 thông qua việc chặn sự liên kết phối tử hoặc thoái hóa của EGFR và MET. Sự hiện diện của EGFR và MET trên bề mặt tế bào khối u cũng cho phép các tế bào hiệu ứng miễn dịch, chẳng hạn như tế bào tiêu diệt tự nhiên và đại thực bào, nhắm mục tiêu vào các tế bào này để tiêu diệt thông qua tương ứng cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) và cơ chế trogocytosis. Việc điều trị bằng amivantamab kết hợp với lazertinib đã làm tăng hoạt động chống khối u trong cơ thể so với khi dùng từng chất riêng trên mẫu ghép dị lai ở chuột cho NSCLC ở người có đột biến L858R của EGFR.

12.2 Được lực học

Mối quan hệ tiếp xúc-phản ứng và thời gian phản ứng được lực học của amivantamab-vmjw chưa được biểu hiện đầy đủ ở những bệnh nhân mắc NSCLC có đột biến EGFR.

12.3 Được động học

Mức tiếp xúc của amivantamab-vmjw tăng theo tỷ lệ trong phạm vi liều lượng từ 350 đến 1.750 mg (gấp 0,33 đến 1,7 lần liều khuyến cáo thấp nhất được chấp thuận) khi RYBREVANT được cho dùng dưới dạng đơn chất. Nồng độ RYBREVANT đạt trạng thái ổn định vào tuần thứ 13 đối với cả phác đồ dùng thuốc 3 tuần và 2 tuần và mức tích lũy toàn thân là 1,9 lần.

Phân phối

Thể tích phân phối trung bình (%CV) của amivantamab-vmjw là 5 (24%) l.

Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw)

Thải bỏ

Độ thanh thải tuyến tính (CL) trung bình (% CV) là 0,26 l/ngày (30%) và thời gian bán thải cuối cùng trung bình là 14 ngày (33%).

Nhóm đối tượng cụ thể

Không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào về dược động học của amivantamab-vmjw dựa trên độ tuổi (phạm vi: 21–88 tuổi), cân nặng (31 đến 140 kg), giới tính, chủng tộc (da trắng, châu Á, da đen hoặc người Mỹ gốc Phi) và sắc tộc (người gốc Tây Ban Nha/La-tinh hoặc không phải người gốc Tây Ban Nha/La-tinh), suy thận nhẹ hoặc trung bình (eGFR 30 đến 89 ml/phút) hoặc suy gan nhẹ [(tổng bilirubin ≤ ULN và AST > ULN) hoặc (ULN < tổng bilirubin ≤1,5 lần ULN)]. Vẫn chưa có nghiên cứu nào về tác động của suy thận nặng (eGFR 15 đến 29 ml/phút), bệnh thận giai đoạn cuối (eGFR <15 ml/phút) hoặc suy gan từ trung bình đến nặng (tổng bilirubin >1,5 lần ULN và bất kỳ AST nào) đối với dược động học của amivantamab-vmjw.

Cân nặng

Việc tăng cân sẽ làm tăng thể tích phân phối và độ thanh thải của amivantamab-vmjw. Mức tiếp xúc của amivantamab-vmjw thấp hơn từ 30 đến 40% ở những bệnh nhân có cân nặng ≥80 kg so với bệnh nhân có cân nặng <80 kg khi dùng cùng liều. Mức tiếp xúc của amivantamab-vmjw là tương đương nhau giữa những bệnh nhân có cân nặng <80 kg, dùng liều lượng 1.050 mg và những bệnh nhân có cân nặng ≥80 kg, dùng liều lượng 1.400 mg.

12.6 Tính sinh miễn dịch

Việc phát hiện ra sự hình thành kháng thể kháng thuốc phụ thuộc nhiều vào độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm. Sự khác biệt trong các phương pháp thử nghiệm đã ngăn cản việc đưa ra so sánh có ý nghĩa giữa tỷ lệ kháng thể kháng thuốc (ADA) trong các nghiên cứu được mô tả dưới đây với tỷ lệ kháng thể kháng thuốc trong các nghiên cứu khác, bao gồm cả nghiên cứu về amivantamab-vmjw hoặc các sản phẩm amivantamab.

Trong quá trình điều trị trong các nghiên cứu CHRYSALIS, CHRYSALIS-2, PAPILLON, MARIPOSA và MARIPOSA-2 (lên đến 39 tháng), 4 trong số 1.862 (0,2%) bệnh nhân dùng RYBREVANT dưới dạng đơn chất hoặc kết hợp đã phát triển kháng thể kháng amivantamab-vmjw xuất hiện khi điều trị. Do tỷ lệ xuất hiện kháng thể kháng thuốc thấp nên tác động của các kháng thể này đối với dược động học, độ an toàn hoặc tính hiệu quả của RYBREVANT vẫn chưa được biết rõ.

13 ĐỘC TÍNH PHI LÂM SÀNG

13.1 Sinh ung thư, Gây đột biến, Suy giảm khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá khả năng gây ung thư hoặc độc tính di truyền của amivantamab-vmjw. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản vẫn chưa được thực hiện để đánh giá tác động tiềm tàng của amivantamab-vmjw. Trong các nghiên cứu về độc tính khi dùng liều lặp lại trong 6 tuần và 3 tháng trên khỉ, không quan sát thấy tác động đáng chú ý nào đến cơ quan sinh sản của con đực và con cái.

14 NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

14.1 Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên Exon 21 – MARIPOSA

Độ hiệu quả của RYBREVANT, khi kết hợp với lazertinib, đã được đánh giá trong MARIPOSA [NCT04487080], một thử nghiệm đa trung tâm, có đối chứng tích cực, phân ngẫu nhiên. Bệnh nhân đủ điều kiện phải mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến xóa đoạn trên exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21 nhưng chưa điều trị, được xác định bằng xét nghiệm tại chỗ, không đáp ứng với liệu pháp chữa trị. Bệnh nhân bị di căn nội sọ không triệu chứng hoặc đã được điều trị trước đó và ổn định đều đủ điều kiện đăng ký.

Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên (2:2:1) vào nhóm dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib (N=429), nhóm liệu pháp đơn trị bằng osimertinib (N=429) hoặc nhóm liệu pháp đơn trị bằng lazertinib (một phác đồ chưa được chấp thuận đối với NSCLC) cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được. Việc đánh giá hiệu quả điều trị NSCLC giai đoạn di căn chưa được điều trị sẽ dựa trên sự so sánh giữa:

- RYBREVANT được truyền qua đường tĩnh mạch ở liều lượng 1.050 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 1.400 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) một lần mỗi tuần trong 4 tuần, sau đó cứ 2 tuần một lần bắt đầu từ tuần thứ 5 và có kết hợp với lazertinib được cho dùng ở liều lượng 240 mg qua đường uống một lần mỗi ngày.
- Osimertinib được cho dùng ở liều lượng 80 mg, uống một lần mỗi ngày.

Sự phân tổ ngẫu nhiên được thực hiện theo loại đột biến EGFR (đột biến xóa đoạn trên exon 19 hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21), chủng tộc châu Á (có hoặc không) và tiền sử di căn lên não (có hoặc không). Quá trình đánh giá khối u được thực hiện 8 tuần một lần trong 30 tháng và sau đó là 12 tuần một lần cho đến khi bệnh tiến triển.

Phép đo lường kết quả hiệu quả chính dựa trên thời gian sống không có tiến triển (PFS) được đánh giá thông qua quy trình đánh giá trung tâm độc lập mù (BICR). Các phép đo lường kết quả hiệu quả khác bao gồm thời gian sống tổng thể (OS), tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) và thời gian đáp ứng (DOR).

Tổng cộng 858 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm nghiên cứu, 429 bệnh nhân dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib và 429 bệnh nhân dùng osimertinib. Độ tuổi trung bình là 63 tuổi (phạm vi: 25–88 tuổi); 61% là nữ; 58% là người châu Á, 38% là người da trắng, 1,6% là người Mỹ bản địa hoặc người Alaska bản địa, 0,8% là người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi, 0,2% là người Hawaii bản địa hoặc người dân đảo Thái

Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw)

Bình Dương khác, 0,6% là chủng tộc không xác định hoặc nhiều chủng tộc; và 12% là người gốc Tây Ban Nha hoặc La-tinh. Đánh giá toàn trạng theo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) là 0 (34%) hoặc 1 (66%); 69% không bao giờ hút thuốc; 41% có tiền sử di căn lên não; và 89% mắc ung thư giai đoạn IV khi được chẩn đoán ban đầu. Sáu mươi phần trăm bệnh nhân có khối u chứa đột biến xóa đoạn trên exon 19 và 40% còn lại có đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21.

Trong số 858 bệnh nhân có đột biến mất đoạn trên exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R được phân ngẫu nhiên vào nhóm RYBREVANT kết hợp với lazertinib so với nhóm osimertinib, các mẫu mô có sẵn từ 544 (63%) bệnh nhân có kết quả có thể đánh giá khi được xét nghiệm hồi cứu bằng Xét nghiệm đột biến EGFR cobas v2. Trong số 544 bệnh nhân có kết quả có thể đánh giá, 527 (97%) bệnh nhân có kết quả dương tính với đột biến xóa đoạn trên exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế L858R, trong khi 17 (3%) bệnh nhân có kết quả âm tính. Các mẫu huyết tương có sẵn từ bệnh nhân đã được xét nghiệm hồi cứu bằng xét nghiệm được FDA phê duyệt để xác nhận tình trạng có dấu ấn sinh học.

Thử nghiệm đã chứng minh có sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê của chỉ số PFS theo đánh giá của BICR đối với nhóm dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib so với nhóm dùng osimertinib.

Bảng 18 cung cấp kết quả về tính hiệu quả của RYBREVANT khi dùng kết hợp với lazertinib.

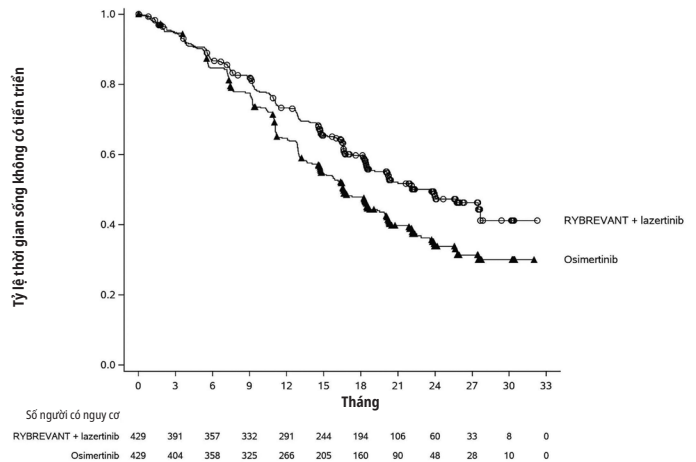
Bảng 18: Kết quả về tính hiệu quả thu được trong nghiên cứu MARIPOSA theo đánh giá của BICR

	RYBREVANT kết hợp với lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
Thời gian sống không có tiến triển (PFS)		
Số biến cố (%)	192 (45)	252 (59)
Trung bình, tháng (CI 95%)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
HR ^{1,2} (CI 95%); giá trị p ^{1,3}	0,70 (0,58, 0,85); p=0,0002	
Tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR)⁴		
ORR, % (CI 95%)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
Đáp ứng đầy đủ, %	5,4	3,5
Đáp ứng một phần, %	73	70
Thời gian đáp ứng (DOR)⁵		
Trung bình (CI 95%), tháng	25,8 (20,1, NE)	16,7 (14,8, 18,5)
Bệnh nhân có DOR ≥6 tháng ⁶ , %	86	85
Bệnh nhân có DOR ≥12 tháng ⁶ , %	68	57

CI = khoảng tin cậy; NE = không ước lượng được

- ¹ Phân tổ theo loại đột biến (xóa đoạn trên Exon 19 hoặc L858R trên Exon 21), tiền sử di căn lên não (có hoặc không) và chủng tộc châu Á (có hoặc không).
- ² Phân tổ theo hồi quy mỗi nguy theo tỷ lệ Cox.
- ³ Phân tổ theo thử nghiệm log-rank.
- ⁴ Phân hồi đã xác nhận dựa trên nhóm đối tượng ITT.
- ⁵ Trong số những người trả lời đã xác nhận.
- ⁶ Dựa trên tỷ lệ quan sát được.

Hình 1: Đường cong Kaplan-Meier của PFS ở bệnh nhân mắc NSCLC chưa được điều trị trước đó theo đánh giá của BICR



Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw)

Trong khi kết quả OS vẫn chưa hoàn thiện ở phân tích hiện tại, với 55% số ca tử vong được chỉ định trước cho phân tích cuối cùng được báo cáo, không quan sát thấy xu hướng bất lợi nào.

Trong số tất cả bệnh nhân được phân ngẫu nhiên (n=858), 367 (43%) có tổn thương nội sọ ban đầu được đánh giá bằng BICR theo RECIST đã sửa đổi. Bảng 19 tóm tắt kết quả của phân tích được chỉ định trước về ORR và DOR nội sọ bằng BICR ở nhóm con bệnh nhân có tổn thương nội sọ lúc ban đầu của nhóm dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib và nhóm dùng osimertinib.

Bảng 19: Phân tích thăm dò ORR và DOR nội sọ bằng đánh giá của BICR ở những đối tượng có tổn thương nội sọ lúc ban đầu

	RYBREVANT kết hợp với lazertinib (N=180)	Osimertinib (N=187)
Đánh giá đáp ứng khối u nội sọ		
ORR nội sọ ¹ , % (CI 95%)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
Đáp ứng đầy đủ, %	55	52
DOR nội sọ²		
Số người trả lời	122	129
Bệnh nhân có DOR ≥12 tháng ³ , %	66	59
Bệnh nhân có DOR ≥18 tháng ³ , %	35	23

CI = khoảng tin cậy

¹ Phản hồi đã xác nhận

² Trong số những người trả lời đã xác nhận

³ Dựa trên tỷ lệ quan sát được

14.2 Bệnh nhân đã điều trị NSCLC trước đó có đột biến xóa đoạn trên Exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21 – MARIPOSA-2

Hiệu quả của RYBREVANT khi dùng kết hợp với carboplatin và pemetrexed đã được đánh giá trong nghiên cứu MARIPOSA-2 (NCT04988295), một thử nghiệm đa trung tâm, nhãn mở, phân ngẫu nhiên. Bệnh nhân đủ điều kiện phải mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến mất đoạn trên exon 19 của EGFR hoặc đột biến thay thế đoạn L858R trên exon 21 và bệnh đã tiến triển trong hoặc sau khi điều trị bằng osimertinib. Bệnh nhân bị di căn nội sọ không triệu chứng hoặc đã được điều trị trước đó và ổn định đều đủ điều kiện đăng ký. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên (1:2:2) vào nhóm dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed (RYBREVANT-CP, N=131), nhóm carboplatin và pemetrexed (CP, N=263) hoặc nhóm RYBREVANT trong một phác đồ kết hợp khác. Việc đánh giá hiệu quả điều trị NSCLC giai đoạn di căn sẽ dựa trên sự so sánh giữa:

- Dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed. RYBREVANT được truyền qua đường tĩnh mạch ở liều lượng 1.400 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 1.750 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) một lần mỗi tuần trong 4 tuần, sau đó cứ 3 tuần một lần ở liều lượng 1.750 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 2.100 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) bắt đầu từ Tuần 7 cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được.
- Hóa trị phác đồ có platin kết hợp với carboplatin và pemetrexed.

Đối với cả hai nhóm, carboplatin được truyền qua đường tĩnh mạch tại vùng dưới đường cong nồng độ-thời gian với tốc độ 5 mg/ml mỗi phút (AUC 5) cứ 3 tuần một lần, trong tối đa 12 tuần và pemetrexed được truyền qua đường tĩnh mạch ở liều lượng 500 mg/m² cứ 3 tuần một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được.

Phân tổ ngẫu nhiên được thực hiện theo phác đồ điều trị osimertinib (bước một hoặc bước hai), tiền sử di căn lên não (có hoặc không) và chủng tộc châu Á (có hoặc không). Quá trình đánh giá khối u được thực hiện 6 tuần một lần trong 12 tháng đầu tiên và 12 tuần một lần sau đó.

Phép đo lường kết quả hiệu quả chính dựa trên thời gian sống không có tiến triển (PFS) được đánh giá thông qua quy trình đánh giá trung tâm độc lập mù (BICR). Thời gian sống tổng thể (OS) và tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) theo đánh giá của BICR là các thước đo kết quả thứ cấp quan trọng.

Tổng cộng có 394 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm, 131 bệnh nhân vào nhóm RYBREVANT-CP và 263 bệnh nhân vào nhóm CP. Độ tuổi trung bình là 62 tuổi (phạm vi: 31 đến 85 tuổi), với 38% bệnh nhân ≥65 tuổi; 60% là nữ; 48% là người Châu Á và 46% là người da trắng, 1% là người Mỹ bản địa hoặc người Alaska bản địa, 1% là người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi, 0,5% thuộc nhiều chủng tộc và 2,8% không báo cáo chủng tộc hoặc không rõ chủng tộc; 8% là người gốc Tây Ban Nha hoặc La-tinh. Đánh giá toàn trạng ban đầu theo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) là 0 (40%) hoặc 1 (60%); 65% không bao giờ hút thuốc; 45% có tiền sử di căn lên não; và 99,7% mắc ung thư giai đoạn IV khi đăng ký tham gia nghiên cứu.

Thử nghiệm đã chứng minh có sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê của chỉ số PFS theo đánh giá của BICR đối với nhóm dùng RYBREVANT kết hợp với carboplatin và pemetrexed so với nhóm dùng carboplatin và pemetrexed.

Bảng 20 tóm tắt kết quả về hiệu quả thu được.

Thuốc tiêm RYBREVANT® (amivantamab-vmjw)

Bảng 20: Kết quả về hiệu quả thu được trong MARIPOSA-2

	RYBREVANT + carboplatin+ pemetrexed (N=131)	carboplatin+ pemetrexed (N=263)
Thời gian sống không có tiến triển (PFS)¹		
Số biến cố	74 (56%)	171 (65%)
Trung bình, tháng (CI 95%)	6,3 (5,6, 8,4)	4,2 (4,0, 4,4)
HR (CI 95%) ^{2,3} ; giá trị p ^{2,4}	0,48 (0,36, 0,64); p <0,0001	
Tỷ lệ đáp ứng tổng thể^{1,5}		
ORR, % (CI 95%)	53% (44, 62)	29% (23, 35)
Giá trị p ^{2,6}	p <0,0001	
Đáp ứng đầy đủ	0,8%	0%
Đáp ứng một phần	52%	29%
Thời gian đáp ứng^{1,5} (DOR)		
Trung bình (CI 95%), tháng	6,9 (5,5, NE)	5,6 (4,2, 9,6)

CI = khoảng tin cậy

NE = không ước lượng được

¹ Đánh giá trung tâm độc lập mù theo RECIST v1.1.

² Phân tổ theo phác đồ điều trị osimertinib (bước một hoặc bước hai), tiền sử di căn lên não (có hoặc không) và chủng tộc châu Á (có hoặc không).

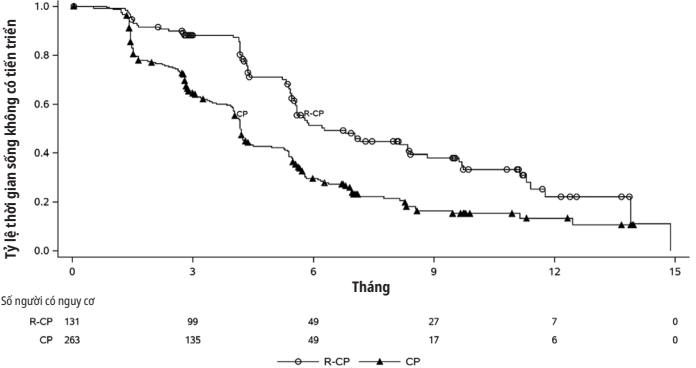
³ Phân tổ theo hồi quy mỗi nguy theo tỷ lệ Cox.

⁴ Phân tổ theo thử nghiệm log-rank.

⁵ Phản hồi đã xác nhận.

⁶ Phân tổ theo phân tích hồi quy logistic.

Hình 2: Đường cong Kaplan-Meier của PFS ở bệnh nhân mắc NSCLC đã được điều trị trước đó theo đánh giá của BICR - MARIPOSA-2



Trong phân tích tạm thời thứ hai được chỉ định trước về OS, với 85% số ca tử vong cần thiết cho phân tích cuối cùng, không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào về OS. OS trung bình là 17,7 tháng (CI 95%: 16,0, 22,4) trong nhóm ACP và 15,3 tháng (CI 95%: 13,7, 16,8) trong nhóm CP, với tỷ lệ nguy cơ là 0,73 (CI 95%: 0,54, 0,99).

Bệnh nhân bị di căn nội sọ không triệu chứng hoặc đã được điều trị trước đó và ổn định đều đủ điều kiện được phân ngẫu nhiên trong nghiên cứu MARIPOSA-2. Đánh giá bệnh ban đầu, bao gồm cả chụp cộng hưởng từ (MRI) cho não, đã được thực hiện khi bắt đầu điều trị. Tất cả bệnh nhân đều được chụp MRI não liên tục trong suốt thời gian thử nghiệm.

Các phân tích thứ cấp được chỉ định trước về ORR nội sọ theo BICR trong nhóm con gồm 91 (23%) bệnh nhân có bệnh lý nội sọ ban đầu đã được thực hiện. Chỉ có dữ liệu cho trường hợp đáp ứng đầy đủ về nội sọ và không có dữ liệu cho trường hợp đáp ứng một phần về nội sọ. ORR nội sọ là 20% (CI 95%: 8, 39) ở 30 bệnh nhân có bệnh lý nội sọ ban đầu trong nhóm ACP và 7% (CI 95%: 1,8, 16) ở 61 bệnh nhân có bệnh lý nội sọ ban đầu trong nhóm CP.

14.3 Điều trị bước một cho bệnh NSCLC có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 – PAPILLON

Hiệu quả của RYBREVANT đã được đánh giá trong nghiên cứu PAPILLON (NCT04538664), một nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở, phân ngẫu nhiên. Bệnh nhân đủ điều kiện phải mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn trước đó có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 của EGFR và chưa được điều trị, bệnh có thể đo lường được theo RECIST v1.1, đánh giá toàn trạng (PS) theo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤1 và chức năng tủy xương và cơ quan ở mức thích hợp. Bệnh nhân bị di căn lên não khi sàng lọc đủ điều kiện tham gia sau khi được điều trị dứt điểm, ổn định về mặt lâm sàng, không có triệu chứng và ngừng điều trị bằng corticosteroid trong ít

Thuốc tiêm RYBREVENT® (amivantamab-vmjw)

nhất 2 tuần trước khi được phân ngẫu nhiên. Những bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi kẽ hoặc đang mắcILD đã bị loại khỏi nghiên cứu lâm sàng này.

Tổng cộng 308 bệnh nhân đã được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 vào nhóm dùng RYBREVENT kết hợp với carboplatin và pemetrexed (n=153) hoặc nhóm carboplatin và pemetrexed (n=155). Bệnh nhân được cho dùng RYBREVENT qua đường tĩnh mạch ở liều lượng 1.400 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 1.750 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) một lần mỗi tuần trong 4 tuần, sau đó cứ 3 tuần một lần ở liều lượng 1.750 mg (đối với bệnh nhân <80 kg) hoặc 2.100 mg (đối với bệnh nhân ≥80 kg) bắt đầu từ Tuần 7 cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được. Carboplatin được truyền qua đường tĩnh mạch tại vùng dưới đường cong nồng độ-thời gian với tốc độ 5 mg/ml mỗi phút (AUC 5) cứ 3 tuần một lần, trong tối đa 12 tuần. Pemetrexed được truyền qua đường tĩnh mạch ở liều lượng 500 mg/m² mỗi 3 tuần một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được. Bệnh nhân được phân tổ dựa trên đánh giá toàn trạng theo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 hoặc 1) và tiền sử di căn lên não (có hoặc không).

Phép đo lường kết quả hiệu quả chính dựa trên thời gian sống không có tiến triển (PFS) được đánh giá thông qua quy trình đánh giá trung tâm độc lập mù (BICR). Các phép đo lường kết quả hiệu quả khác bao gồm tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) và thời gian đáp ứng (DOR) và thời gian sống tổng thể (OS). Được phép chuyển sang dùng RYBREVENT dưới dạng đơn chất đối với những bệnh nhân đã xác nhận bệnh tiến triển khi dùng carboplatin và pemetrexed.

Độ tuổi trung bình là 62 tuổi (phạm vi: 27 đến 92 tuổi), với 40% bệnh nhân ≥65 tuổi; 58% là nữ; 61% là người Châu Á và 36% là người da trắng, 0,7% là người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi và 2,3% không báo cáo chủng tộc; 93% không phải là người gốc Tây Ban Nha hoặc La-tinh. Đánh giá toàn trạng ban đầu theo ECOG là 0 (35%) hoặc 1 (65%); 58% không bao giờ hút thuốc; 23% có tiền sử di căn não và 84% mắc ung thư giai đoạn IV khi chẩn đoán ban đầu.

Nghiên cứu PAPILLON đã chứng minh có sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê của chỉ số thời gian sống không có tiến triển đối với bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng RYBREVENT kết hợp với carboplatin và pemetrexed so với nhóm dùng carboplatin và pemetrexed.

Bảng 21 và Hình 3 tóm tắt kết quả về hiệu quả thu được.

Bảng 21: Kết quả về hiệu quả thu được trong nghiên cứu PAPILLON

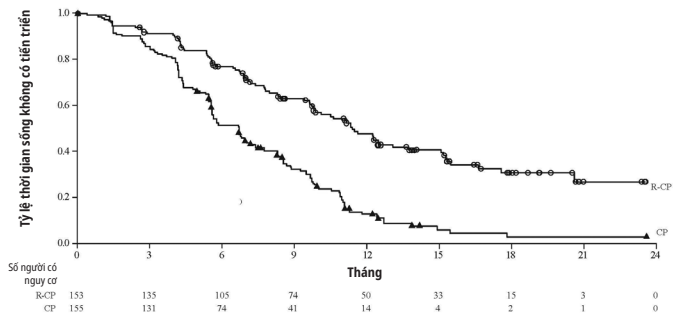
	RYBREVENT+ carboplatin+ pemetrexed (N=153)	carboplatin+ pemetrexed (N=155)
Thời gian sống không có tiến triển (PFS)		
Số biến cố (%)	84 (55)	132 (85)
Trung bình, tháng (CI 95%)	11,4 (9,8, 13,7)	6,7 (5,6, 7,3)
HR (CI 95%)	0,40 (0,30, 0,53)	
Giá trị p	p <0,0001	
Tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) ¹		
ORR, % (CI 95%)	67 (59, 75)	36 (29, 44)
Đáp ứng đầy đủ, %	4	1
Đáp ứng một phần, %	63	36
Thời gian đáp ứng (DOR) ²		
Trung bình (CI 95%), tháng	10,1 (8,5, 13,9)	5,6 (4,4, 6,9)

CI = khoảng tin cậy

¹ Phản hồi đã xác nhận.

² Trong số những người trả lời đã xác nhận.

Hình 3: Đường cong Kaplan-Meier của PFS ở bệnh nhân mắc NSCLC chưa được điều trị trước đó theo đánh giá của BICR – Nghiên cứu Papillon



Thuốc tiêm RYBREVENT® (amivantamab-vmjw)

Trong khi kết quả OS vẫn chưa hoàn thiện ở phân tích hiện tại, với 44% số ca tử vong được chỉ định trước cho phân tích cuối cùng được báo cáo, không quan sát thấy xu hướng bất lợi nào. Bẩy mươi lăm (48%) bệnh nhân được điều trị đã chuyển từ nhóm dùng carboplatin và pemetrexed sang nhóm dùng RYBREVENT dưới dạng đơn chất sau khi xác nhận bệnh tiến triển.

14.4 Đã điều trị NSCLC trước đó có đột biến chèn đoạn trên Exon 20 – CHRYSALIS

Hiệu quả của RYBREVENT đã được đánh giá ở những bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR trong một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, nhãn mở, đa nhóm đối tượng (CHRYSALIS, NCT02609776). Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân mắc NSCLC giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR, bệnh đã có sự tiến triển trong hoặc sau khi thực hiện hóa trị phác đồ có platin. Những bệnh nhân bị di căn lên não chưa điều trị và những bệnh nhân có tiền sử mắcILD cần điều trị bằng steroid kéo dài hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác trong vòng 2 năm trở lại đây không đủ điều kiện tham gia nghiên cứu.

Trong nhóm đối tượng xác định tính hiệu quả, tình trạng đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR được xác định bằng xét nghiệm tại chỗ tiến cứu sử dụng mẫu mô (94%) và/hoặc huyết tương (6%). Trong số 81 bệnh nhân có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR được xác định bằng xét nghiệm tại chỗ, mẫu huyết tương từ 78/81 (96%) bệnh nhân đã được xét nghiệm hồi cứu bằng Guardant360® CDx, xác định 62/78 (79%) mẫu có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR; 16/78 (21%) mẫu được xác định không có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR.

Bệnh nhân được cho dùng RYBREVENT ở liều lượng 1.050 mg (đối với bệnh nhân có cân nặng ban đầu <80 kg) hoặc 1.400 mg (đối với bệnh nhân có cân nặng ban đầu ≥80 kg) một lần mỗi tuần trong 4 tuần, sau đó cứ 2 tuần một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính ở mức không thể chấp nhận được. Phép đo lường kết quả hiệu quả chính dựa trên tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) theo Tiêu chí đánh giá đáp ứng ở khối u rắn (RECIST v1.1) trong đánh giá của quy trình Đánh giá trung tâm độc lập mù (BICR). Phép đo lường kết quả hiệu quả khác là thời gian đáp ứng (DOR) bằng BICR.

Nhóm đối tượng xác định tính hiệu quả bao gồm 81 bệnh nhân mắc NSCLC có đột biến chèn đoạn trên exon 20 của EGFR với bệnh có thể đo lường được và trước đó đã được điều trị bằng hóa trị phác đồ có platin. Độ tuổi trung bình là 62 tuổi (phạm vi: 42 đến 84 tuổi), 59% là nữ; 49% là người châu Á, 37% là người da trắng, 2,5% là người da đen; 74% có cân nặng ban đầu <80 kg; 95% bị ung thư biểu mô tuyến; và 46% đã được điều trị miễn dịch trước đó. Số lượng trung bình các liệu pháp đã dùng trước đây là 2 (phạm vi: 1 đến 7). Khi bắt đầu, 67% có đánh giá toàn trạng theo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) là 1; 53% không bao giờ hút thuốc; tất cả bệnh nhân đều mắc bệnh di căn; và 22% đã từng điều trị di căn lên não.

Bảng 22 tóm tắt kết quả về hiệu quả thu được.

Bảng 22: Kết quả về hiệu quả thu được trong CHRYSALIS

	Đã điều trị trước đó bằng hóa trị phác đồ có platin (N=81)
Tỷ lệ đáp ứng tổng thể (CI 95%)	
Đáp ứng đầy đủ (CR)	3,7%
Đáp ứng một phần (PR)	36%
Thời gian đáp ứng (DOR)	
Trung bình, tháng (CI 95%), tháng	11,1 (6,9, NE)
Bệnh nhân có DOR ≥6 tháng	63%

Dựa trên ước tính Kaplan-Meier.

NE = không ước lượng được; CI = khoảng tin cậy.

16 TRẠNG THÁI THUỐC ĐƯỢC CUNG CẤP/BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

Trạng thái thuốc được cung cấp

Thuốc tiêm RYBREVENT® (amivantamab-vmjw) là dung dịch vô trùng, không chứa chất bảo quản, có màu từ trong suốt đến vàng nhạt, được dùng truyền tĩnh mạch. Mỗi lọ thuốc một liều có chứa 350 mg/7 ml (50 mg/ml) RYBREVENT. Mỗi lọ được đóng gói riêng trong một hộp carton. (NDC 57894-501-01).

Bảo quản và xử lý

Bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C (36°F đến 46°F) trong hộp carton ban đầu để tránh ánh sáng. Không được cấp đông.

17 THÔNG TIN TƯ VẤN BỆNH NHÂN

Khuyến cáo bệnh nhân nên đọc nhãn thuốc dành cho bệnh nhân đã được FDA phê duyệt (Thông tin dành cho bệnh nhân).

Phản ứng liên quan đến truyền dịch

Cho bệnh nhân biết rằng RYBREVENT có thể gây ra các phản ứng liên quan đến truyền dịch, bao gồm cả sốc phản vệ. Phần lớn các phản ứng liên quan đến truyền dịch xảy ra ngay từ lần truyền đầu tiên. Khuyến cáo bệnh nhân nên thông báo ngay cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu họ gặp bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của phản ứng liên quan đến truyền dịch [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.1)].

Bệnh phổi kẽ/Viêm phổi

Cho bệnh nhân biết về nguy cơ mắc bệnh phổi kẽ (ILD)/viêm phổi. Khuyến cáo bệnh nhân nên liên hệ ngay với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu họ gặp triệu chứng hô hấp mới xuất hiện hoặc trở nặng [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.2)].

Các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch khi sử dụng đồng thời với Lazertinib

Khi dùng RYBREVANT kết hợp với lazertinib, hãy cho bệnh nhân biết về nguy cơ gặp các biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) nghiêm trọng và đe dọa tính mạng, bao gồm cả huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi. Khuyến cáo bệnh nhân nên sử dụng chất kháng đông dự phòng trong bốn tháng đầu điều trị. Khuyến cáo bệnh nhân nên liên hệ ngay với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu họ gặp dấu hiệu và triệu chứng của thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.3)].

Phản ứng bất lợi về da liễu

Cho bệnh nhân biết về nguy cơ xảy ra phản ứng bất lợi về da liễu. Khuyến cáo bệnh nhân nên sử dụng kem làm mềm không chứa cồn (ví dụ: không chứa isopropanol, không chứa ethanol) để giảm nguy cơ xảy ra phản ứng trên da. Cần nhắc sử dụng các biện pháp phòng ngừa (ví dụ: dùng thuốc kháng sinh dạng uống) để giảm nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi về da liễu. Khuyến cáo bệnh nhân nên hạn chế tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng trong khi điều trị và 2 tháng sau đó, dùng kem chống nắng UVA/UVB phổ rộng và mặc quần áo chống nắng trong quá trình điều trị bằng RYBREVANT [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.4)].

Độc tính ở mắt

Cho bệnh nhân biết về nguy cơ có độc tính ở mắt. Khuyến cáo bệnh nhân nên liên hệ với bác sĩ nhãn khoa nếu họ xuất hiện các triệu chứng về mắt, đồng thời ngừng sử dụng kính áp tròng cho đến khi bác sĩ đã đánh giá các triệu chứng [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.5)].

Viêm quanh móng/Độc tính ở móng

Cho bệnh nhân biết về nguy cơ mắc bệnh viêm quanh móng. Khuyến cáo bệnh nhân nên liên hệ với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe để biết các dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh viêm quanh móng [xem phần Phản ứng bất lợi (6.1)].

Độc tính đối với phôi thai-thai nhi

Cho phụ nữ có khả năng sinh sản biết về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi, khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng RYBREVANT và trong 3 tháng sau khi dùng liều cuối cùng, đồng thời thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe về tình trạng mang thai đã biết hoặc nghi ngờ [xem phần Cảnh báo và phòng ngừa (5.6), Sử dụng ở nhóm đối tượng cụ thể (8.1, 8.3)].

Cho con bú mẹ

Khuyến cáo phụ nữ không nên cho con bú mẹ trong thời gian điều trị bằng RYBREVANT và trong 3 tháng sau khi dùng liều cuối cùng [xem phần Sử dụng ở nhóm đối tượng cụ thể (8.2)].

Sản phẩm của Ireland

Sản xuất bởi:

Janssen Biotech, Inc.

Horsham, PA 19044, Hoa Kỳ

Giấy phép tại Hoa Kỳ số 1864

Để biết thông tin về bằng sáng chế: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2021-2024

THÔNG TIN DÀNH CHO BỆNH NHÂN
RYBREVANT® (RYE–breh–vant)
(amivantamab-vmjw)
tiêm, dùng truyền tĩnh mạch

RYBREVANT là gì?

RYBREVANT là thuốc theo toa dùng để điều trị cho người lớn mắc bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) đã lan sang các bộ phận khác của cơ thể (di căn) hoặc không thể loại bỏ bằng phẫu thuật và có một số gen thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) bất thường:

- Kết hợp với lazertinib để điều trị bước một cho bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC).
- Kết hợp với carboplatin và pemetrexed để điều trị bước hai cho NSCLC ở những bệnh nhân trở nặng trong hoặc sau khi điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) EGFR.
- Kết hợp với carboplatin và pemetrexed để điều trị bước một cho NSCLC.
- Dùng riêng để điều trị NSCLC ở những bệnh nhân trở nặng trong hoặc sau khi thực hiện hóa trị phác đồ có platin.

Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe sẽ tiến hành xét nghiệm để đảm bảo RYBREVANT phù hợp với quý vị.

Vẫn chưa xác định liệu RYBREVANT có an toàn và hiệu quả ở trẻ em hay không.

Trước khi sử dụng RYBREVANT, hãy chia sẻ với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe về tất cả các tình trạng y tế của quý vị, bao gồm cả các trường hợp quý vị:

- Có tiền sử bệnh phổi hoặc vấn đề về hô hấp.
- Đang mang thai hoặc dự định có thai. RYBREVANT có thể gây hại cho thai nhi.

Những phụ nữ có khả năng mang thai:

- Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe cần làm xét nghiệm thử thai cho quý vị trước khi bắt đầu điều trị bằng RYBREVANT.
 - Quý vị cần sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả (thuốc tránh thai) trong quá trình điều trị và trong 3 tháng sau khi dùng liều RYBREVANT cuối cùng.
 - Báo ngay cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu quý vị có thai hoặc nghĩ rằng quý vị có thể có thai trong quá trình điều trị bằng RYBREVANT.
- Đang cho con bú mẹ hoặc chuẩn bị cho con bú mẹ. Vẫn chưa xác định liệu RYBREVANT có truyền vào sữa mẹ hay không. Không cho con bú mẹ trong thời gian điều trị và trong vòng 3 tháng sau khi dùng liều RYBREVANT cuối cùng.

Thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe biết về tất cả các loại thuốc quý vị đang dùng, bao gồm cả thuốc theo toa và thuốc mua không cần kê đơn, vitamin và các thực phẩm chức năng từ thảo dược.

Tôi sẽ được cho dùng RYBREVANT bằng cách nào?

- RYBREVANT sẽ được nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đưa vào cơ thể quý vị qua truyền tĩnh mạch.
- Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe sẽ quyết định thời gian giữa các liều cũng như số lần điều trị quý vị sẽ tiếp nhận.
- Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe sẽ cấp thuốc cho quý vị trước mỗi liều RYBREVANT để giúp giảm nguy cơ xảy ra các phản ứng liên quan đến truyền dịch.
- RYBREVANT có thể được dùng kết hợp với thuốc carboplatin và pemetrexed. Nếu quý vị có bất kỳ thắc mắc nào về các loại thuốc này, hãy hỏi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình.
- Nếu điều trị bằng RYBREVANT kết hợp với thuốc lazertinib, quý vị nên uống liều lazertinib bất kỳ lúc nào trước khi truyền RYBREVANT.
- Nếu quý vị bị lỡ bất kỳ cuộc hẹn thăm khám nào, hãy gọi cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe càng sớm càng tốt để lên lịch lại.

Tôi nên tránh những gì khi dùng RYBREVANT?

RYBREVANT có thể gây ra phản ứng trên da. Quý vị nên hạn chế thời gian ra nắng trong khi điều trị bằng RYBREVANT và trong vòng 2 tháng sau đó. Mặc quần áo chống nắng và dùng kem chống nắng trong quá trình điều trị bằng RYBREVANT.

RYBREVANT có thể gây ra những tác dụng phụ nào?**RYBREVANT có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng, bao gồm:**

- **Phản ứng liên quan đến truyền dịch.** Phản ứng liên quan đến truyền dịch là tình trạng thường gặp nhưng có thể nghiêm trọng hoặc nguy hiểm và có thể bao gồm phản ứng dị ứng đe dọa tính mạng (sốc phản vệ). Hãy báo ngay cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu quý vị gặp bất kỳ triệu chứng nào sau đây trong quá trình truyền RYBREVANT:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ◦ thở dốc, khó thở hoặc thở khó khè | ◦ đỏ bừng mặt |
| ◦ khó chịu ở ngực | ◦ phát ban, nổi mề đay hoặc ngứa trên da |
| ◦ sưng mắt, môi hoặc lưỡi | ◦ buồn nôn hoặc nôn mửa |
| ◦ sốt | ◦ đau bụng |
| ◦ ớn lạnh | ◦ chóng mặt, choáng váng hoặc ngất xỉu |
| ◦ tê lưỡi, môi, má hoặc lợi | ◦ đau đầu |

- **Vấn đề về phổi.** RYBREVANT có thể gây ra các vấn đề về phổi có khả năng dẫn đến tử vong. Các triệu chứng có thể tương tự như các triệu chứng của bệnh ung thư phổi. Hãy báo ngay cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu quý vị có bất kỳ triệu chứng mới xuất hiện hoặc trở nặng ở phổi, bao gồm thở dốc, ho hoặc sốt.
- **Vấn đề về cục máu đông.** Cục máu đông là một tác dụng phụ nghiêm trọng nhưng thường xảy ra của RYBREVANT, khi dùng kết hợp với một loại thuốc khác gọi là lazertinib sẽ có thể gây ra tình trạng cục máu đông trong tĩnh mạch ở chân (huyết khối tĩnh mạch sâu) hoặc phổi (nghe mạch phổi) có thể dẫn đến tử vong. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe sẽ bắt đầu cho quý vị dùng thuốc để ngăn hình thành cục máu đông trong 4 tháng đầu điều trị. Hãy báo ngay cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu quý vị có bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng nào của cục máu đông, bao gồm sưng, đau hoặc ấn đau ở chân, đau ngực đột ngột không rõ nguyên nhân hoặc thở dốc.
- **Vấn đề về da.** RYBREVANT có thể gây phát ban nghiêm trọng; bao gồm phỏng rộp, bong tróc, đau và loét da, đỏ, nổi mụn giống mụn trứng cá, ngứa và khô da. Quý vị có thể dùng kem dưỡng ẩm không chứa cồn (chẳng hạn như không chứa isopropanol, không chứa ethanol) để giảm nguy cơ mắc các vấn đề về da. Hãy báo ngay cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu quý vị có bất kỳ phản ứng nào trên da. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể điều trị cho quý vị bằng thuốc hoặc giới thiệu quý vị đến gặp bác sĩ chuyên khoa da (bác sĩ da liễu) nếu quý vị gặp phản ứng trên da trong quá trình điều trị bằng RYBREVANT. Xem phần “Tôi nên tránh những gì khi dùng RYBREVANT?”
- **Vấn đề về mắt.** RYBREVANT có thể gây ra các vấn đề về mắt. Hãy báo ngay cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu quý vị có các triệu chứng của vấn đề về mắt bao gồm:

- | | |
|---------------|-------------------------|
| ◦ đau mắt | ◦ thay đổi về thị lực |
| ◦ viêm mí mắt | ◦ ngứa mắt |
| ◦ khô mắt | ◦ chảy nước mắt quá mức |
| ◦ đỏ mắt | ◦ nhạy cảm với ánh sáng |
| ◦ mờ mắt | |

Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể giới thiệu quý vị đến gặp bác sĩ chuyên khoa mắt (bác sĩ nhãn khoa) nếu quý vị gặp vấn đề về mắt mới hoặc trở nặng trong quá trình điều trị bằng RYBREVANT. Quý vị không nên dùng kính áp tròng cho đến khi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe kiểm tra các triệu chứng về mắt.

Các tác dụng phụ thường gặp nhất của RYBREVANT khi dùng kết hợp với lazertinib bao gồm:

- | | |
|---|--|
| • phát ban | • táo bón |
| • da quanh móng bị nhiễm trùng | • COVID-19 |
| • đau cơ và khớp | • khô da |
| • loét miệng | • chảy máu |
| • sưng ở tay, mắt cá chân, bàn chân, mặt hoặc toàn bộ cơ thể | • chán ăn |
| • cảm giác bất thường trên da (như ngứa ran hoặc có cảm giác như kiến bò) | • ngứa da |
| • cảm thấy rất mệt mỏi | • buồn nôn |
| • tiêu chảy | • thay đổi trong một số xét nghiệm máu |

RYBREVANT có thể gây ra những tác dụng phụ nào? (tiếp)

Các tác dụng phụ thường gặp nhất của RYBREVANT khi dùng kết hợp với carboplatin và pemetrexed bao gồm:

- phát ban
- da quanh móng bị nhiễm trùng
- cảm thấy rất mệt mỏi
- buồn nôn
- loét miệng
- táo bón
- sưng ở tay, mắt cá chân, bàn chân, mặt hoặc toàn bộ cơ thể
- chán ăn
- đau cơ và khớp
- nôn mửa
- COVID-19
- thay đổi trong một số xét nghiệm máu

Các tác dụng phụ thường gặp nhất của RYBREVANT khi dùng riêng:

- phát ban
- da quanh móng bị nhiễm trùng
- đau cơ và khớp
- khó thở
- buồn nôn
- cảm thấy rất mệt mỏi
- sưng ở tay, mắt cá chân, bàn chân, mặt hoặc toàn bộ cơ thể
- loét miệng
- ho
- táo bón
- nôn mửa
- thay đổi trong một số xét nghiệm máu

Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể tạm ngừng, giảm liều hoặc ngừng hoàn toàn việc điều trị bằng RYBREVANT nếu quý vị gặp phải các tác dụng phụ nghiêm trọng.

Trên đây chưa phải toàn bộ các tác dụng phụ có thể xảy ra khi dùng RYBREVANT.

Hãy gọi cho bác sĩ để được tư vấn y tế về tác dụng phụ. Quý vị có thể báo cáo tác dụng phụ cho FDA theo số 1-800-FDA-1088.

Thông tin chung về cách sử dụng RYBREVANT an toàn và hiệu quả

Đôi khi, thuốc được kê cho các mục đích khác với các mục đích được liệt kê trên tờ rơi Thông tin dành cho bệnh nhân. Quý vị có thể hỏi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe hoặc dược sĩ để biết thông tin về phần viết về RYBREVANT dành cho các chuyên gia y tế.

Thành phần của RYBREVANT gồm những gì?

Thành phần hoạt chất: amivantamab-vmjw

Thành phần bất hoạt: EDTA disodium salt dihydrate, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sucrose và nước pha tiêm.

Sản phẩm của Ireland

Sản xuất bởi: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, Hoa Kỳ. Giấy phép tại Hoa Kỳ số 1864

Để biết thông tin về bằng sáng chế: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2021-2024

Để biết thêm thông tin, hãy gọi 1-800-526-7736 hoặc truy cập www.RYBREVANT.com.

Tờ Thông tin dành cho bệnh nhân này đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt.

Sửa đổi: 02/2025

cp-510101v1