

Informativa farmaco: Rybrevant (amivantamab) – NSCLC EGFR ex20
 Data di redazione: 23.03.2023

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori			
Nome commerciale *	Rybrevant			
Principio attivo *	amivantamab			
Indicazione oggetto di valutazione *	Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino.			
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica			
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 100/2023 GU Serie Generale n.49 del 27-02-2023			
Ditta produttrice	Janssen-Cilag International N.V.			
ATC e descrizione	L01FX18 – antineoplastici e immunomodulatori – anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo farmaco			
Formulazione	concentrato per soluzione per infusione			
Dosaggio	350 mg			
Posologia	Da Registro AIFA			
	Farmaco	Peso corporeo	Cicli (28 gg)	
	amivantamab	< 80 kg	1	1050 mg q1w
			2+	1050 mg q2w*
		≥ 80 kg	1	1400 mg q1w
2+			1400 mg q1w*	
*a partire dalla settimana 5.				
Fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.				
Meccanismo di azione	Amivantamab è un anticorpo IgG1 bispecifico contro EGFR-MET, completamente umano, a basso fucosio, con attività di indirizzamento delle cellule immunitarie verso i tumori con mutazioni attivanti di EGFR da inserzione nell'esone 20. Amivantamab interferisce con le funzioni di segnalazione di EGFR e di MET bloccando il legame del ligando e promuovendo la degradazione di EGFR e di MET, prevenendo così la crescita e la progressione del tumore. La presenza di EGFR e MET sulla superficie delle cellule tumorali consente inoltre di rendere tali cellule un bersaglio per la distruzione da parte delle cellule immunitarie effettrici come le cellule natural killer e i macrofagi, mediante meccanismi rispettivamente di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e trogocitosi. <i>Visto RCP</i>			
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	No			
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No			

Farmaco orfano	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H
Classificazione ai fini della fornitura *	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Nota AIFA *	No
PT/PHT *	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	350 mg – 1 FL - € 1.547,93
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	<p>Si</p> <p>Criteri di eleggibilità</p> <ul style="list-style-type: none"> • Et� ≥ 18 anni; • Diagnosi di NSCLC non resecabile o metastatico • Presenza di mutazione da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), indagata mediante metodo di analisi convalidato (cfr paragrafo 5.1 dell'RCP); • Utilizzo in linea di terapia per malattia metastatica ≥ 2 • Paziente in progressione dopo precedente trattamento con chemioterapia a base di platino (cisplatino o carboplatino); • ECOG 0-2 <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paziente con metastasi cerebrali non trattate; • Precedente trattamento con un inibitore per mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti EGFR; • Paziente con storia di malattia interstiziale polmonare che ha richiesto un trattamento prolungato con steroidi o altri agenti immunosoppressori durante i 2 anni precedenti <p>Altro: Richiesta Farmaco (RF): -da RF1 a RF4 (comprese) = 7 giorni -da RF5 in poi = 14 giorni. Rivalutazioni (RIV) obbligatorie: dopo ogni 6 RF (RIV1 dopo 8 settimane, da RIV2 in poi ogni 12 settimane)</p>
Il principio attivo � gi� autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri gi� autorizzati)	No
Sono presenti altri farmaci gi� autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri gi� autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	<p>Altri farmaci indicati nel NSCLC avanzato:</p> <p>Hub+Spoke con Piano di Cura:</p> <ul style="list-style-type: none"> - immunoterapia (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab, ipilimumab): - target therapy anti-RET (selpercatinib, pralsetinib) - anti-ALK (alectinib, ceritinib, crizotinib, brigatinib, lorlatinib) - anti-ROS1 (entrectinib, crizotinib) - nintedanib <p>Hub+Spoke:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anti-EGFR: osimertinib e afatinib; per gefitinib ed erlotinib Centri formalmente non individuati <p>[Elenco Centri, Allegato A al Decreto n. 16 del 21.2.2023]</p>
� presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Si, la Rete dei centri per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.03.2017)

<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p>No</p>								
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</p>	<p>Si</p> <p>Raccomandazione n. 26 (Decreto n. 68 del 8 luglio 2019) - Pembrolizumab - Tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) - prima linea</p> <p>Raccomandazione n. 27 (Decreto n. 69 del 8 luglio 2019) - Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Nintedanib - Tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) - linee successive alla prima</p> <p>Necessitano di aggiornamento (place in therapy e costi).</p>								
<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</p>	<p>- La somministrazione ev del farmaco ha dimostrato un rischio di reazioni infusionali nel primo ciclo di trattamento nel 67% dei pazienti e ciò necessita di prima somministrazione frammentata nei primi due giorni del primo ciclo;</p> <p>- E' richiesta adeguata preparazione e assistenza infermieristica;</p> <p>- Tutti i Centri dovrebbero avere sempre possibilità di ricovero per i pazienti trattati con il farmaco.</p> <p><i>sentito Clinico esperto CRAO</i></p>								
<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Efficacia</p> <p>L'efficacia di Amivantamab è stata indagata nello studio di fase 1-2, multicentrico, in aperto, multi-coorte CHRYSALIS (parte 1: dose escalation + parte 2: dose expansion).</p> <p>I pazienti eleggibili avevano NSCLC metastatico o non reseccabile confermato (ECOG PS 0-1) e non erano idonei o avevano rifiutato o erano progrediti durante terapia standard di cura. Erano esclusi pazienti con metastasi cerebrali non trattate o attive. Nella coorte di espansione con mutazioni da inserzioni 20 di EGFR erano esclusi già trattati con farmaci target per tali mutazioni.</p> <p>Nella fase dose expansion (1.050 mg se peso < 80 kg; 1.400 mg se peso ≥ 80 kg) i pazienti sono stati arruolati in 6 diverse coorti a seconda del tipo di mutazione (di EGFR o di MET), valutata mediante test locale o test NGS centrale su DNA tumorale circolante (ctDNA) o del tessuto tumorale.</p> <p>La Coorte D includeva pazienti con EGFR Exon20ins.</p> <p>La popolazione pivotal di efficacia includeva i primi 81 pazienti arruolati con NSCLC EGFR Exon20ins, dopo precedente chemioterapia a base di platino, che avevano almeno tre valutazioni della malattia programmate o interrotte, progrediti o deceduti entro il limite dei dati dell'8 giugno 2020.</p> <p>Endpoint primari erano tossicità limitanti la dose e tasso di risposta complessiva (ORR: risposta completa+parziale).</p> <p>Principali risultati (parte 1+2 – pazienti con inserzione esone 20 e precedente chemioterapia a base platino):</p> <table border="1" data-bbox="488 1462 1110 1608"> <tr> <td>ORR</td> <td>36,8%</td> </tr> <tr> <td>durata mediana risposta</td> <td>12,5 mesi</td> </tr> <tr> <td>PFS mediana</td> <td>6,9 mesi</td> </tr> <tr> <td>OS mediana</td> <td>22,8 mesi</td> </tr> </table> <p>Sicurezza</p> <p>La durata mediana del trattamento è stata di 4 mesi (intervallo: 0,03-50,60).</p> <p>Gli eventi avversi di grado ≥3 si sono verificati nel 35% dei casi, fra i più frequenti(≥3%): ipokaliemia, rash, diarrea, reazioni legate all'infusione, ipoalbuminemia.</p> <p>Il 99% popolazione ha avuto almeno un evento avverso di qualunque grado, fra i più frequenti (≥18%): rash (86%), infusioni legate all'iniezione (66%), paronichia (45%), ipoalbuminemia (27%), costipazione (24%), stomatite (21%), nausea (19%), dispnea (19%), edema periferico (18%), fatica (18%)</p> <p><i>J Clin Oncol. 2021 Oct 20;39(30):3391-3402</i> <i>Epar di Amivantamab Procedure No. EMEA/H/C/005454/0000</i></p>	ORR	36,8%	durata mediana risposta	12,5 mesi	PFS mediana	6,9 mesi	OS mediana	22,8 mesi
ORR	36,8%								
durata mediana risposta	12,5 mesi								
PFS mediana	6,9 mesi								
OS mediana	22,8 mesi								



Principali comparatori	Nessuno
Place in therapy <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i>	<p>I pazienti oggetto dell'indicazione non rispondono ad altre terapie (es. target therapy), pertanto il trattamento standard è da sempre la chemioterapia a base Platino. Amivantamab è il primo farmaco autorizzato per NSCLC avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti di EGFR ed è indicato e rimborsato dopo chemioterapia a base Platino.</p> <p>Metodica di rilevazione delle mutazioni da inserzione nell'esone 20</p> <p>Le possibili metodiche di rilevazione delle mutazioni da inserzione nell'esone 20 sono NGS o rt-PCR, ma si rileva che dovrebbe essere utilizzata NGS, in quanto rt-PCR non rileva tali mutazioni nel 50% dei casi</p> <p><i>Sentito Clinico esperto CRAO</i></p>
Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i>	<p>Tenuto conto dell'epidemiologia regionale, applicando il modello già adottato nelle Raccomandazioni n. 26 e 27 del 2019, si stima che:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pazienti trattati in I linea metastatica: 1.467 (incidenza aggiornata 2021 Registro Tumori Veneto); - progressione a II linea metastatica (70%) n=1.028 - Mutazioni a carico di EGFR (12%) n= 123 - Mutazioni EGFR da inserzioni esone 20 [visto EPAR Amivantamab] (5-12%) n= 15 <p>Si stimano pertanto 15 pazienti eleggibili/anno.</p>
<i>Indicazioni della CTRF</i>	
ND	