

RYBREVANT®
AMIVANTAMAB 350 mg/7 ml
Concentrado para solución para infusión endovenosa

Vía endovenosa
Industria suiza

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de 7 ml contiene: Amivantamab 350 mg (50 mg/ml)
Excipientes: L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, sacarosa, polisorbato 80, L-metionina, EDTA disódico dihidrato, agua para inyectable.

DESCRIPCIÓN

Amivantamab es un anticuerpo biespecífico basado en la inmunoglobulina G1 humana de bajo contenido en fucosa y dirigido contra los receptores EGF y MET, producido por una línea celular de mamífero (ovario de hámster chino [CHO]) mediante tecnología de ADN recombinante que tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa. RYBREVANT® (amivantamab) inyectable para infusión intravenosa es una solución estéril, sin conservantes, incolora a de color amarillo pálido, en frasco monodosis. El pH es de 5,7.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, otros anticuerpos monoclonales y conjugados de anticuerpos, código ATC: L01FX18.

INDICACIONES

CPCNP con mutaciones de delección en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R con tratamiento previo

RYBREVANT® está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con delecciones en el exón 19 del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa para EGFR.

Primera línea de tratamiento del CPCNP con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR

RYBREVANT® está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para la primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del receptor del EGFR, detectadas mediante un test validado (ver “Posología y administración, Selección de pacientes”).

CPCNP con mutaciones de inserción en el exón 20 con tratamiento previo

RYBREVANT® está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, detectadas mediante un test validado (ver “Posología y administración, Selección de pacientes”), cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Información posológica importante

- Administrar premedicaciones antes de cada infusión de RYBREVANT® según recomendación (ver “Posología y administración, Premedicaciones recomendadas”)
- Administrar RYBREVANT® diluido intravenosamente de acuerdo con la tasa de infusión en las tablas 6 y 7, con la dosis inicial como infusión dividida en la semana 1 en el día 1 y día 2 (ver “Posología y forma de administración, Preparación”)
- Administrar RYBREVANT® por vía periférica para la semana 1 día 1 y 2, y la semana 2 (ver “Posología y forma de administración, Administración”)
- Cuando se administra RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed, infundir pemetrexed primero, carboplatino segundo, y RYBREVANT® último (ver “Posología y forma de administración, Administración”)

Selección de pacientes

Seleccione pacientes para tratamiento con RYBREVANT® según la presencia de mutaciones detectadas mediante un test validado.

Tabla 1: Selección de pacientes

Indicación	Régimen de tratamiento	Fuente de testeo
CPCNP localmente avanzado o metastásico previamente tratado con mutaciones de delección en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R (enfermedad progresiva con un inhibidor de EGFR tirosina quinasa) (ver “Indicaciones”)	RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed	<ul style="list-style-type: none">• Muestra de tumor o plasma• El test se puede realizar en cualquier momento desde el diagnóstico inicial• El test no necesita repetirse una vez que se haya establecido el estado de la mutación del EGFR
Primera línea de tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR (ver “Indicaciones”)	RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed	
CPCNP con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR con tratamiento previo	RYBREVANT® como agente único	

Dosificación recomendada de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de CPCNP

La dosificación recomendada de RYBREVANT®, administrado en combinación con
HA approval date: 2-May-25 AR_AMIV_INJ_PI_USPI Jul-24_V3.0+D_es

carboplatino y pemetrexed, en base a el peso corporal basal se lista en la tabla 2.

Tabla 2: Dosificación recomendada para RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed

Peso corporal inicial*	Dosis recomendada	Esquema posológico
Menos de 80 kg	1400 mg	Semanal (un total de 4 dosis) de la semana 1 a 4 • Semana 1: infusión dividida los días 1 y 2 • Semanas 2 a 4: infusión el día 1 • Semanas 5 y 6: sin dosis
	1750 mg	Cada 3 semanas empezando en la semana 7 en adelante
Mayor o igual a 80 kg	1750 mg	Semanal (un total de 4 dosis) durante las semanas 1 a 4 • Semana 1: infusión dividida los días 1 y 2 • Semanas 2 a 4: infusión el día 1 • Semanas 5 y 6: sin dosis
	2100 mg	Cada 3 semanas empezando en la semana 7 en adelante

* No es necesario ajustar la dosis en caso de cambios posteriores en el peso corporal.

El orden de administración recomendado y régimen de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed se provee en la tabla 3.

Tabla 3: Orden de administración y régimen para RYBREVANT® en combinación con pemetrexed y carboplatino

RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed		
Administrar el régimen en el siguiente orden: pemetrexed primero, carboplatino segundo y RYBREVANT® último		
Medicamento	Dosis	Duración / Tiempo de tratamiento
Pemetrexed	Pemetrexed 500 mg/m ² intravenosamente Referir al prospecto de pemetrexed para obtener información completa.	Cada 3 semanas, continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Carboplatino	Carboplatino AUC 5 intravenosamente Referir al prospecto de carboplatino para obtener información completa.	Cada 3 semanas por hasta 12 semanas
RYBREVANT®	RYBREVANT® intravenosamente Ver tabla 1	Cada 3 semanas, continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosificación recomendada de RYBREVANT® para pacientes con CPCNP con mutaciones de inserción en el Exón 20 previamente tratados (RYBREVANT® como agente único)

La dosificación recomendada de RYBREVANT® como agente único, basado en peso corporal basal, se proveen en la tabla 4.

Tabla 4: Dosificación recomendada para RYBREVANT® como agente único

Peso corporal inicial*	Dosis recomendada	Esquema posológico
Menos de 80 kg	1050 mg	Semanal (un total de 5 dosis) de la semana 1 a 5 <ul style="list-style-type: none"> • Semana 1: infusión dividida los días 1 y 2 • Semanas 2 a 5: infusión el día 1 • Semana 6: sin dosis
		Cada 2 semanas empezando en la semana 7 en adelante
Mayor o igual a 80 kg	1400 mg	Semanal (un total de 5 dosis) durante las semanas 1 a 5 <ul style="list-style-type: none"> • Semana 1: infusión dividida los días 1 y 2 • Semanas 2 a 5: infusión el día 1 • Semana 6: sin dosis
		Cada 2 semanas empezando en la semana 7 en adelante

* No se requiere ajuste de dosis para los cambios del peso corporal subsiguientes.

Administrar RYBREVANT® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Premedicaciones recomendadas

Antes de la infusión inicial de RYBREVANT® (Semana 1, Días 1 y 2), administrar la premedicación según se describe en la Tabla 4 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión”).

Se requiere administración de glucocorticoides únicamente para la dosis de la semana 1, día 1 y 2, y ante el reinicio luego de una interrupción prolongada de las dosis, luego según sea necesario para infusiones siguientes (ver Tabla 5). Administrar antihistamínicos y antipiréticos antes de todas las infusiones.

Tabla 5 Premedicaciones

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Ventana de dosificación antes de la administración de RYBREVANT®
Antihistamínico*	Difenhidramina (25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Antipirético*	Paracetamol (650 a 1000 mg)	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Glucocorticoide‡	Dexametasona (20 mg) o equivalente	Intravenosa	De 45 a 60 minutos
Glucocorticoide ⁺	Dexametasona (10 mg) o equivalente	Intravenosa	De 45 a 60 minutos

* Requerido en todas las dosis.

‡ Requerido en la dosis inicial (Semana 1, Día 1)

⁺ Requerido en la segunda dosis (Semana 1 Día 2); opcional para dosis subsiguientes

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

En la Tabla 6 se enumeran las reducciones de la dosis de RYBREVANT® recomendadas para las reacciones adversas.

Tabla 6: Reducciones de la dosis de RYBREVANT® por reacciones adversas

Dosis a la cual ocurrió la reacción adversa	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis	Tercera reducción de la dosis
1050 mg	700 mg	350 mg	Discontinuar RYBREVANT®
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

En la Tabla 7 se enumeran las modificaciones y manejo de la dosis de RYBREVANT® recomendadas para las reacciones adversas.

Tabla 7: Modificaciones y manejo de la dosis de RYBREVANT® recomendadas para las reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificaciones de la dosis
Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión”)	Grado 1 a 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la infusión de RYBREVANT® si se sospecha RRI y controlar al paciente hasta que se resuelvan los síntomas de la reacción. • Reanudar la infusión al 50% de la velocidad de infusión a la que se produjo la reacción. • Si no hay síntomas adicionales después de 30 minutos, puede aumentarse la velocidad de infusión (ver Tabla 7 y 8). • Incluir un corticosteroide con la premedicación para la dosis siguiente (ver Tabla 4).
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la infusión de RYBREVANT® y administrar medicamentos de apoyo. Controlar continuamente al paciente hasta que los síntomas de la reacción desaparezcan. • Reanudar la infusión al 50% de la velocidad de infusión a la que se produjo la reacción. • Si no hay síntomas adicionales después de 30 minutos, puede aumentarse la velocidad de infusión (ver Tabla 7 y 8). • Incluir un corticosteroide con la premedicación para la dosis siguiente (ver Tabla 4). En caso de recurrencia de Grado 3, discontinuar permanentemente RYBREVANT®.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente RYBREVANT®.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis (ver “Advertencias y precauciones, Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis”)	Cualquier Grado	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender RYBREVANT® si se sospecha de EPI/neumonitis. • Discontinuar permanentemente RYBREVANT® si se confirma la EPI/neumonitis.

Reacciones adversas dermatológicas (incluida dermatitis acneiforme, prurito, piel seca) (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones adversas dermatológicas”)	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar tratamiento con cuidados de apoyo • Volver a evaluar después de 2 semanas
	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar tratamiento con cuidados de apoyo. • Volver a evaluar después de 2 semanas; si la erupción cutánea no mejora, considerar la reducción de la dosis.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender RYBREVANT® e iniciar tratamiento con cuidados de apoyo. • Una vez que se haya recuperado hasta Grado ≤ 2, reanudar RYBREVANT® con una dosis reducida. • Si no se produce ninguna mejora en el plazo de 2 semanas, discontinuar definitivamente el tratamiento.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente RYBREVANT®
	Afecciones cutáneas graves ampollosas o exfoliantes (incluida necrólisis epidérmica tóxica (TEN))	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente RYBREVANT®.
Otras reacciones adversas (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender RYBREVANT® hasta recuperación a Grado ≤ 1 o inicial. • Reanudar con la misma dosis si la recuperación se produce en el plazo de 1 semana. • Reanudar con una dosis reducida si la recuperación se produce después de 1 semana, pero antes de las 4 semanas. • Discontinuar permanentemente si no se produce la recuperación en 4 semanas.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender RYBREVANT® hasta recuperación a Grado ≤ 1 o inicial. • Reanudar con una dosis reducida si se produce la recuperación dentro de las 4 semanas. • Discontinuar definitivamente si no se produce la recuperación dentro de las 4 semanas. • Discontinuar permanentemente en caso de reacciones recurrentes de Grado 4.

Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed

Cuando se administre RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed, modifique la dosis de uno o más medicamentos. Suspenda o discontinue RYBREVANT® como se muestra en la Tabla 6. Consulte el prospecto de carboplatino y pemetrexed para obtener información adicional sobre modificaciones de dosis.

Preparación

Diluir y preparar RYBREVANT® para infusión intravenosa antes de su administración.

- Comprobar que la solución de RYBREVANT® es incolora a amarillo pálido. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilizar si hay decoloración o partículas visibles.
- Determinar la dosis requerida de RYBREVANT® basada en el peso inicial del paciente (ver “Posología y administración, Dosificación recomendada”). Cada frasco de RYBREVANT® contiene 350 mg de amivantamab.
- Extraer y desechar un volumen de inyección de dextrosa al 5% o inyección de cloruro de sodio al 0,9% de la bolsa de infusión de 250 ml igual al volumen de RYBREVANT® a añadir (es decir, desechar 7 ml de diluyente de la bolsa de infusión por cada frasco de RYBREVANT®). Utilizar únicamente bolsas de infusión de policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP+PE).
- Extraer 7 ml de RYBREVANT® de cada frasco y añadirlos a la bolsa de infusión. El volumen final en la bolsa de infusión debe ser de 250 ml. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el frasco.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.
- Las soluciones diluidas deben administrarse dentro de las 10 horas (incluido el tiempo de infusión) a una temperatura ambiente de 15°C a 25°C.

Administración

- Administrar la solución de RYBREVANT® diluida (ver “Posología y administración, Preparación”) mediante infusión intravenosa utilizando un equipo de infusión equipado con un regulador de flujo y con un filtro de polietersulfona (PES) en línea, estéril, no pirogénico y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).
- Los equipos de administración deben ser de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD) PVC, PP o PE.
- El set de administración con filtro debe primarse tanto con una inyección de dextrosa 5% o una inyección de cloruro de sodio 0,9% antes del inicio de cada infusión de RYBREVANT®.
- no infundir RYBREVANT® concomitantemente en la misma línea intravenosa con otros agentes.

RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed

- Administrar RYBREVANT® en combinación con infusiones de carboplatino y pemetrexed cada 3 semanas intravenosamente de acuerdo con las tasas de infusión en la tabla 8.
- Administrar RYBREVANT® por vía periférica en la semana 1 y semana 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión durante el tratamiento inicial (ver “Advertencias y precauciones”).
- RYBREVANT® puede administrarse por vía central durante las semanas siguientes
- Para la infusión inicial, preparar RYBREVANT® lo más cercano al tiempo de administración posible para permitir la posibilidad de tiempo de infusión extendido en el evento de una reacción relacionada a la infusión.
- Administrar la infusión de pemetrexed primero, la infusión de carboplatino segundo, y

la infusión de RYBREVANT® última.

Tabla 8: Velocidades de infusión de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de CPCNP

Peso corporal menor a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad de infusión inicial (ml/h)	Velocidad de infusión posterior (ml/h) †
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 <i>Día 1</i>	350 mg	50	75
Semana 1 <i>Día 2</i>	1050 mg	33	50
Semana 2	1400 mg	65	
Semana 3	1400 mg	85	
Semana 4	1400 mg	125	
Semana 5 y 6	sin dosis		
Semana 7 y luego cada 3 semanas	1750 mg	125	
Peso corporal mayor o igual a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad de infusión inicial (ml/h)	Velocidad de infusión posterior (ml/h) †
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 <i>Día 1</i>	350 mg	50	75
Semana 1 <i>Día 2</i>	1400 mg	25	50
Semana 2	1750 mg	65	
Semana 3	1750 mg	85	
Semana 4	1750 mg	125	
Semana 5 y 6	sin dosis		
Semana 7 y luego cada 3 semanas	2100 mg	125	

† En la ausencia de reacciones relacionadas con la infusión aumentar la velocidad de infusión inicial a la posterior después de 2 horas basado en la tolerancia del paciente. El tiempo total de infusión es aproximadamente 4-6 horas para el día 1 y 6-8 horas para el día 2. El tiempo para las infusiones posteriores es de aproximadamente de 2 horas.

RYBREVANT® como agente único

- Administrar RYBREVANT® como agente único cada 2 semanas intravenosamente de acuerdo con las tasas de infusión en la tabla 9.
- Administrar RYBREVANT® por vía periférica en la semana 1 y semana 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión durante el tratamiento inicial (ver “Advertencias y precauciones”).
- RYBREVANT® puede administrarse por vía central durante las semanas siguientes.
- Para la infusión inicial, preparar RYBREVANT® lo más cercano al tiempo de administración posible para permitir la posibilidad de tiempo de infusión extendido en el evento de una reacción relacionada a la infusión.

Tabla 9: Velocidades de infusión de RYBREVANT® para pacientes con CPCNP tratados previamente con mutaciones de inserción en el exón 20 (RYBREVANT® como agente único)

Peso corporal menor a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad de infusión inicial (ml/h)	Velocidad de infusión posterior (ml/h) †
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 <i>Día 1</i>	350 mg	50	75
Semana 1 <i>Día 2</i>	700 mg	50	75
Semana 2	1050 mg	85	
Semana 3	1050 mg	125	
Semana 4	1050 mg	125	
Semana 5	1050 mg	125	
Semana 6	sin dosis		
Semana 7 y luego cada 2 semanas siguientes	1050 mg	125	
Peso corporal mayor o igual a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 ml)	Velocidad de infusión inicial (ml/h)	Velocidad de infusión posterior (ml/h) †
Semana 1 (infusión de dosis dividida)			
Semana 1 <i>Día 1</i>	350 mg	50	75
Semana 1 <i>Día 2</i>	1050 mg	35	50
Semana 2	1400 mg	65	
Semana 3	1400 mg	85	
Semana 4	1400 mg	125	
Semana 5	1400 mg	125	
Semana 6	sin dosis		
Semana 7 y luego cada 2 semanas siguientes	1400 mg	125	

† En la ausencia de reacciones relacionadas con la infusión aumentar la velocidad infusión inicial a la velocidad infusión siguiente luego de 2 horas en base a la tolerabilidad del paciente. El tiempo total de infusión es aproximadamente 4-6 horas para el día 1 y 6-8 horas para el día 2. El tiempo de infusión subsiguiente es aproximadamente 2 horas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones relacionadas con la infusión

RYBREVANT® puede causar reacciones relacionadas con la infusión (RRI); los signos y síntomas de RRI incluyen disnea, rubor, fiebre, escalofríos, náuseas, malestar torácico, hipotensión y vómitos. La mediana de tiempo para el inicio de RRI es aproximadamente 1 hora.

RYBREVANT® con carboplatino y pemetrexed

Según la población de seguridad agrupada (N=281) (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”) las RRI ocurrieron en el 50% de los pacientes tratados

con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed, incluyendo reacciones adversas grado 3 (3,2%). La incidencia de modificaciones de la infusión debido a RRI fue 46%, y el 2,8% de los pacientes discontinuaron RYBREVANT® permanentemente debido a RRI.

RYBREVANT® como agente único

En CHRYSALIS (N=302) (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”), se produjeron reacciones relacionadas a la infusión en el 66% de los pacientes tratados con RYBREVANT® como agente único. Entre los pacientes que recibieron el tratamiento el Día 1 de la Semana 1, el 65% experimentó una RRI, mientras que la incidencia de RRI fue del 3,4% con la infusión del Día 2, del 0,4% con la infusión de la Semana 2 y del 1,1% acumulativamente con las infusiones posteriores. De los casos que notificaron RRI, el 97% fueron de Grado 1-2, 2,2% fueron Grado 3, y 0,4% fueron Grado 4. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 1 hora (rango de 0,1 a 18 horas) luego del inicio de la infusión. La incidencia de modificaciones de la infusión debido a RRI fue del 62% y el 1,3% de los pacientes interrumpieron permanentemente RYBREVANT® debido a RRI.

Premedicar con antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides e infundir RYBREVANT® según sea recomendado (ver “Posología y administración, Premedicaciones recomendadas”). Administrar RYBREVANT® a través de una vía periférica en la Semana 1 y en la Semana 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión (ver “Posología y administración, Administración”).

Controlar a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones a la infusión durante la infusión de RYBREVANT® en un entorno en el que se disponga de medicación y equipo de reanimación cardiopulmonar. Interrumpir la infusión si se sospecha una RRI. Reducir la velocidad de infusión o discontinuar permanentemente RYBREVANT® en función de la gravedad (ver “Posología y administración, Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas”).

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

RYBREVANT® puede causar enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis.

RYBREVANT® con carboplatino y pemetrexed

Según la población de seguridad agrupada (N=281) (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”) ocurrió EPI/neumonitis en el 2,16% de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed con el 1,8% de los pacientes experimentando EPI/neumonitis grado 3. El 2,1% de los pacientes discontinuaron RYBREVANT® debido a EPI/neumonitis.

RYBREVANT® como agente único

en CHRYSALIS (N=302) (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”), se produjo EPI/neumonitis en el 3,3% de los pacientes tratados con RYBREVANT® como agente único, y el 0,7% de los pacientes experimentó EPI/neumonitis de Grado 3. El 1% de los pacientes discontinuaron RYBREVANT® debido a la EPI/neumonitis.

Controlar a los pacientes por si aparecen o empeoran los síntomas indicadores de

EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos, fiebre). Suspender inmediatamente RYBREVANT® en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis y discontinuarlo permanentemente si se confirma la EPI/neumonitis (ver “Posología y administración, Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas”).

Reacciones adversas dermatológicas

RYBREVANT® puede causar erupción cutánea grave incluida necrólisis epidérmica tóxica (NET), dermatitis acneiforme, prurito y sequedad de la piel.

RYBREVANT® con carboplatino y pemetrexed

Según la población de seguridad agrupada (N=281) (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”), se produjo erupción cutánea en el 82% de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (15%). Se produjo erupción que provocó reducciones de dosis en el 14% de los pacientes, y el 2,5% suspendió permanentemente RYBREVANT® y el 3,1% suspendió pemetrexed.

RYBREVANT® como agente único

en CHRYSALIS (N=302) (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”), se produjo erupción cutánea en el 74% de los pacientes tratados con RYBREVANT® como agente único, incluida erupción cutánea de Grado 3 en el 3,3% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la erupción cutánea fue de 14 días (rango: 1 a 276 días). En el 5% de los pacientes se produjo erupción cutánea que obligó a reducir la dosis, y en el 0,7% de los pacientes se interrumpió permanentemente el tratamiento con RYBREVANT® debido a la erupción cutánea (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”).

Se produjo necrólisis epidérmica tóxica (NET) en un paciente (0,3%) tratado con RYBREVANT®.

Indicar a los pacientes que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con RYBREVANT® y en los 2 meses posteriores al mismo. Aconsejar a los pacientes que lleven ropa protectora y utilicen un protector solar de amplio espectro UVA/UVB. Se recomienda una crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, libre de isopropanol, libre de etanol).

Se debe considerar un enfoque profiláctico para la prevención de la erupción cutánea (por ejemplo, uso de antibióticos orales). Si se producen reacciones cutáneas, comenzar la administración de corticosteroides y antibióticos tópicos y/u orales. En caso de reacciones de Grado 3, añadir esteroides orales y considerar la consulta dermatológica. Derivar inmediatamente a un dermatólogo a los pacientes que presenten erupción cutánea grave, aspecto o distribución atípicos, o que no mejoren en el plazo de 2 semanas. Suspender, reducir la dosis o interrumpir permanentemente RYBREVANT® en función de la gravedad (ver “Posología y administración, Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas”).

Toxicidad ocular

RYBREVANT® puede causar toxicidad ocular, incluida queratitis, síntomas de sequedad ocular, enrojecimiento de la conjuntiva, visión borrosa, deterioro visual, prurito ocular y uveítis.

RYBREVANT® con carboplatino y pemetrexed

Según la población de seguridad agrupada (N=281) (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”), se produjo toxicidad ocular en el 16% de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed. Todos los eventos fueron grado 1-2.

RYBREVANT® como agente único

en CHRYSALIS (N=302) (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”), se produjo queratitis en el 0,7% y uveítis en el 0,3% de los pacientes tratados con RYBREVANT®. Todos los eventos fueron de Grado 1-2. Derivar de inmediato a un oftalmólogo a los pacientes que presenten síntomas oculares. Suspender, reducir la dosis o interrumpir permanentemente RYBREVANT® en función de la gravedad (ver “Posología y administración, Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas”).

Toxicidad embrifetal

En base a su mecanismo de acción y en los hallazgos en modelos animales, RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de otras moléculas inhibitoras del EGFR a animales gestantes ha dado lugar a un aumento de la incidencia de alteraciones del desarrollo embrifetal, letalidad embrionaria y aborto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de RYBREVANT® (ver “Uso en poblaciones específicas, Embarazo” y “Uso en poblaciones específicas, Mujeres y hombres en edad fértil”).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se tratan en otras secciones del prospecto:

- Reacciones relacionadas con la infusión (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión”)
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver “Advertencias y precauciones, Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis”)
- Reacciones adversas dermatológicas (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones adversas dermatológicas”)
- Toxicidad ocular (ver “Advertencias y precauciones, Toxicidad ocular”)

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed

La población de seguridad agrupada descrita en la sección “Advertencias y precauciones” refleja la exposición a RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en 281 pacientes en dos estudios:

- En el estudio MARIPOSA-2 en 130 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratado previamente con mutaciones de delección en el exón 19 del EGFR o de sustitución en el exón 21 L858R, cuya enfermedad haya progresado durante o después del tratamiento con osimertinib
- En el estudio PAPILLON en 151 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR.

Los pacientes recibieron RYBREVANT® intravenosamente a 1400 mg (para pacientes <80 kg) o 1750 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1750 mg (para pacientes <80 kg) o 2100 mg (para pacientes ≥80 kg) comenzando en la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en combinación con carboplatino en el área bajo la curva AUC 5 una vez cada 3 semanas por hasta 12 semanas, y pemetrexed 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Dentro de los 281 pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed, el 65% estuvo expuesto durante 6 meses o más, y el 24% estuvo expuesto durante más de un año. En la población de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron erupción cutánea, toxicidad ungueal, reacción relacionada con la infusión, fatiga, náuseas, estomatitis, constipación, edema, apetito disminuido, dolor musculoesquelético, COVID-19,. Las alteraciones de laboratorio de Grado 3 a 4 más frecuentes (≥2%) fueron disminución de neutrófilos, disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, disminución de hemoglobina, disminución de potasio, disminución de sodio, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyl transferasa, y disminución de albúmina.

RYBREVANT® como agente único

Los datos descriptos en la sección “Advertencias y precauciones” también reflejan la exposición a RYBREVANT® como agente único en el estudio CHRYSALIS en 302 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron RYBREVANT® 1050 mg (para pacientes con peso corporal basal < 80 kg) o 1400 mg (para pacientes con peso corporal basal ≥ 80 kg) una vez al día durante 4 semanas, luego cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. De los 302 pacientes que recibieron RYBREVANT® como agente único, 36% estuvo expuesto durante 6 meses o más, y el 12% estuvo expuesto durante más de un año. En la población de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron erupción cutánea, reacción relacionada con la infusión, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, edema, tos, fatiga, estomatitis, constipación, vómitos y prurito. Las alteraciones de laboratorio de Grado 3 a 4 más frecuentes (≥2%) fueron aumento de gamma-glutamyl transferasa, disminución del sodio, disminución de potasio, aumento de la fosfatasa alcalina.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) tratado previamente con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R

La seguridad de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed fue evaluada en MARIPOSA-2 (ver “Estudios clínicos”). Los pacientes elegibles tenían CPCNP localmente avanzado o metastásico con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R con enfermedad progresiva durante o después del tratamiento con osimertinib. Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o tratadas previamente y estables fueron elegibles. Los pacientes recibieron RYBREVANT® intravenosamente 1400 mg (para

pacientes <80 kg) o 1750 mg (para pacientes \geq 80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) o 2100 mg (para pacientes \geq 80 kg) comenzando en la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en combinación con carboplatino en un área bajo la curva AUC 5 una vez cada 3 semanas, por hasta 12 semanas, y pemetrexed 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Dentro de los pacientes que recibieron RYBREVANT® el 52% fueron expuestos por 6 meses o más, y el 7% fueron expuestos por más de un año. La mediana de duración del tratamiento fue 6,3 meses (rango: 0 a 14,7 meses).

La mediana de edad fue 62 años (rango: 36 a 84 años); 62% eran mujeres; 48% eran asiáticos, 46% eran blancos, 2,3% eran negros o africano-americanos, 1,5% raza no reportada, 1,5% raza desconocida, 0,8% nativos de Alaska; 7% eran hispanos o latinos; y el 87% tenían un peso corporal basal <80 kg.

Reacciones adversas graves ocurrieron en el 32% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed. Las reacciones adversas graves en >2% de pacientes incluyeron disnea (3,1%), trombocitopenia (3,1%), sepsis (2,3%), y embolismo pulmonar (2,3%). Reacciones adversas mortales ocurrieron en 2,3% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed; estas incluyeron disnea, sepsis, y fibrilación ventricular (0,8% cada una).

La discontinuación permanente de RYBREVANT® debido a reacciones adversas ocurrió en el 11% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que llevó a discontinuación del tratamiento en \geq 5% de los pacientes fueron reacciones relacionadas a la infusión.

La interrupción de la dosis de RYBREVANT® debido a reacciones adversas ocurrió en el 60% de los pacientes. Reacciones relacionadas a la infusión (RRI) que requirieron interrupción de la infusión ocurrió en el 52% de los pacientes. Reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en \geq 5% de los pacientes incluyeron reacciones relacionadas a la infusión, erupción cutánea y fatiga.

Reducciones de la dosis de RYBREVANT® debido a reacciones adversas ocurrieron en el 17% de los pacientes. Reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en \geq 2% de los pacientes incluyeron erupción cutánea.

Las reacciones adversas más frecuentes \geq 20% fueron erupción cutánea, reacciones relacionadas a la infusión, fatiga, toxicidad ungueal, náuseas, constipación, edema, estomatitis, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, vómitos y COVID-19.

La tabla 10 resume las reacciones adversas en MARIPOSA-2.

Tabla 10: reacciones adversas (\geq 10%) en pacientes tratados previamente con CPCNP con mutaciones de delección en el exón 19 del EGFR o de sustitución en el exón 21 L858R tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en MARIPOSA-2

	RYBREVANT® + Carboplatino + Pemetrexed (N=130)	Carboplatino + Pemetrexed (N=243)
Reacción adversa		

	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	72	11	12	0
Toxicidad ungueal*	45	2,3	0,4	0
Prurito	15	0	7,0	0
Piel seca*	15	0	2,5	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Reacciones relacionadas a la infusión	59	5,4	0,4	0
Fatiga*	51	3,8	35	3,7
Edema*	36	1,5	11	0,4
Pirexia	12	0	10	0
Trastornos gastrointestinales				
Nauseas	45	0,8	37	0,8
Constipación	39	0,8	30	0
Estomatitis*	35	2,3	11	0
Vómitos	25	0,8	17	0,4
Diarrea*	15	1,5	7	0,8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	30	3,1	19	0,8
Trastornos del metabolismo y nutricionales				
Disminución del apetito	31	0	21	1,2
Infecciones e infestaciones				
COVID-19	21	1,5	10	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	14	0,8	4,9	0
Trastornos oculares				
Toxicidad ocular*	17	0	3,7	0
Trastornos respiratorios, Torácicos y mediastínicos				
Tos*	14	0	16	0,4
Disnea*	13	1,5	8	1,2

* Término agrupado

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed incluyeron: dolor abdominal, hemorroides, mareos, impedimento visual, tricomegalia, keratitis, y enfermedad pulmonar intersticial.

La tabla 11 resume las anomalías de laboratorio en MARIPOSA-2.

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) que empeoraron del valor basal en pacientes con CPCNP con mutaciones de delección en el exón 19 de EGFR o de sustitución en el exón 21 L858R tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en MARIPOSA-2

Anormalidades de laboratorio	RYBREVANT® + Carboplatino + Pemetrexed (N=130)		Carboplatino + Pemetrexed (N=243)	
	Todos los	Grado	Todos los	Grado 3 o 4

	grados (%)	3 o 4 (%)	grados (%)	(%)
Hematología				
Disminución de células blancas	91	42	85	19
Disminución del recuento de neutrófilos	74	49	64	25
Disminución del recuento de plaquetas	74	17	58	9
Disminución de hemoglobina	71	12	77	9
Disminución del recuento de linfocitos	69	28	58	18
Química				
Disminución de albúmina	73	3,8	26	0,4
Disminución de sodio	49	11	30	6
Aumento de aspartato aminotransferasa	47	0,8	52	0,9
Aumento de fosfatasa alcalina	42	0	29	0,4
Aumento de alanino aminotransferasa	39	3,9	56	6
Disminución de magnesio	38	0,8	17	0,4
Disminución de potasio	37	11	12	3,4
Aumento de Gamma Glutamil Transferasa	30	3,1	41	1,3
Disminución de calcio (Corregido)	25	0	11	0,9

Primera línea de tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutaciones de inserción en el exón 20

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en la dosificación recomendada en el estudio PAPILLON (ver “Estudios clínicos, CPCNP con mutaciones de inserción en el exón 20 no tratado previamente”) en 151 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR. Entre los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed la mediana de exposición fue 9,7 meses (rango: 0,0 a 26,9 meses). En pacientes que recibieron carboplatino y pemetrexed solo, la mediana de exposición fue 6,7 meses (rango 0,0 a 25,3).

La mediana de la edad fue de 61 años (rango: 27 a 86 años); el 56% eran mujeres; el 64% eran asiáticos, el 32% eran blancos, el 1,3% eran negros o áfrico-americanos, la raza no se reportó en el 1,3% de los pacientes; 89% no eran hispanos o latinos; y el 86% tenían un peso corporal inicial <80 kg.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 37% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed. Las reacciones adversas serias en ≥ 2% de los pacientes incluyeron neumonía, erupción cutánea, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), embolia pulmonar, vómitos, y COVID-19. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 pacientes (4,6%) debido a neumonía, accidentes cerebrovasculares, paro cardio-respiratorio, COVID-19, sepsis y muerte no especificada de otra manera.

Se produjo la discontinuación permanente de RYBREVANT® debido a una reacción adversa en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente

de RYBREVANT® en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron erupción cutánea y EPI.

Se produjeron interrupciones de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa en el 64% de los pacientes. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) que requirieron interrupciones de la infusión en el 38% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron erupción cutánea y toxicidad ungueal.

Se produjo reducción de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa en el 36% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron erupción cutánea y toxicidad ungueal.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron erupción cutánea, toxicidad ungueal, estomatitis, reacción relacionada a la infusión, fatiga, edema, constipación, disminución del apetito, náuseas, COVID-19, diarrea y vómitos. Las alteraciones de laboratorio de Grado 3 a 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron disminución de albúmina, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamil transferasa, disminución de sodio, disminución de potasio, disminución de magnesio y disminución de glóbulos blancos, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas y linfocitos.

La tabla 12 resume las reacciones adversas de PAPILLON.

Tabla 12: Reacciones adversas ($>10\%$) en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 de EGFR que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed in PAPILLON

Reacciones adversas ¹	RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed (n=151)		Carboplatino y pemetrexed (n=155)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ²	90	19	19	0
Toxicidad ungueal ²	62	7	3	0
Piel seca ²	17	0	6	0
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis ²	43	4	11	0
Constipación	40	0	30	0,7
Nauseas	36	0,7	42	0
Vómitos	21	3,3	19	0,7
Diarrea	21	3	13	1,3
Hemorroides	12	1	1,3	0
Dolor abdominal ²	11	0,7	8	0
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración				
Reacción relacionada con la infusión	42	1,3	1,3	0
Edema ²	40	1,3	19	0
Fatiga ²	42	6	45	3,9
Pirexia	17	0	6	0
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Disminución del apetito	36	2,6	28	1,3

Infecciones e infestaciones				
COVID-19	24	2	14	0,6
Neumonía ²	13	5	6	1,9
Trastornos vasculares				
Hemorragia ²	18	0,7	11	1,9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ²	17	0	16	0
Disnea ²	11	1,3	16	3,2
Investigaciones				
Disminución del peso	14	0,7	8	0
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ²	11	0	12	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11	0	13	0

¹ Las reacciones adversas se clasificaron usando CTCAE version 5.0

² Término agrupado

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed incluyeron embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, úlcera cutánea, conjuntivitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis.

La tabla 13 resume las anomalías de laboratorio de PAPILLON.

Tabla 13: Anormalidades de laboratorio seleccionadas (≥20%) que empeoraron del nivel basal en los pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 de EGFR que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en PAPILLON

Alteraciones de laboratorio ¹	RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed ²		Carboplatino en combinación con pemetrexed ³	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de glóbulos blancos	89	17	76	10
Disminución de hemoglobina	79	11	85	13
Disminución de neutrófilos	76	36	61	23
Disminución de plaquetas	70	10	54	12
Disminución de linfocitos	61	11	49	13
Bioquímica				
Disminución de albúmina	87	7	34	1
Aumento de aspartato aminotransferasa	60	1	61	1
Aumento de alanina aminotransferasa	57	4	54	1
Disminución de sodio	55	7	39	4
Aumento de fosfatasa alcalina	51	1	28	0
Disminución de potasio	44	11	17	1

Disminución de magnesio	39	2	30	1
Aumento de gamma-glutamil transferasa	38	4	43	4
Disminución de calcio (corregido)	27	1	18	1

¹ Las reacciones adversas se clasificaron utilizando CTCAE versión 5.0

² El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 113 a 150 según el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

³ El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 119 a 154 según el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción en el exón 20

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT® a la dosis recomendada en 129 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR en el estudio CHRYSALIS (ver “Estudios clínicos), cuya enfermedad había experimentado progresión con la quimioterapia basada en platino o después de esta. Entre los pacientes que recibieron RYBREVANT®, el 44% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 12% estuvo expuesto durante más de un año.

La mediana de la edad fue de 62 años (rango: 36 a 84 años); el 61% eran mujeres; el 55% eran asiáticos, el 35% eran blancos y el 2,3% eran negros; y el 82% tenían un peso corporal inicial <80 kg.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes que recibieron RYBREVANT®. Las reacciones adversas serias en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron embolia pulmonar, neumonitis/EPI, disnea, dolor musculoesquelético, neumonía y debilidad muscular. Se produjeron reacciones adversas mortales en 2 pacientes (1,5%) debido a neumonía y en 1 paciente (0,8%) debido a muerte súbita.

Se produjo la discontinuación permanente de RYBREVANT® debido a una reacción adversa en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de RYBREVANT® en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, RRI, neumonitis/EPI, disnea, derrame pleural y erupción cutánea.

Se produjeron interrupciones de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa en el 78% de los pacientes. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) que requirieron interrupciones de la infusión en el 59% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron disnea, náuseas, erupción cutánea, vómitos, fatiga y diarrea.

Se produjo reducción de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron erupción cutánea y paroniquia.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron erupción cutánea, RRI, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, fatiga, edema, estomatitis, tos, estreñimiento y vómitos. Las alteraciones de laboratorio de Grado 3 a 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron disminución de linfocitos, disminución de albúmina, disminución de fosfato, disminución de potasio, aumento de glucosa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de gamma-glutamil transferasa y disminución de sodio.

La Tabla 14 resume las reacciones adversas de CHRYSALIS.

Tabla 14: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con CPCNP con mutaciones de inserción en el exón 20 cuya enfermedad ha experimentado progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino y que recibieron RYBREVANT® en el estudio CHRYSALIS

Reacciones adversas	RYBREVANT® ¹ (N=129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea *	84	3,9
Prurito	18	0
Piel seca	14	0
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		
Reacción relacionada con la infusión	64	3,1
Fatiga *	33	2,3
Edema *	27	0,8
Pirexia	13	0
Infecciones e infestaciones		
Paroniquia	50	3,1
Neumonía *	10	0,8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético*	47	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea *	37	2,3
Tos *	25	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	36	0
Estomatitis *	26	0,8
Estreñimiento	23	0
Vómitos	22	0
Diarrea	16	3,1
Dolor abdominal *	11	0,8
Trastornos vasculares		
Hemorragia *	19	0
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	15	0
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica *	13	0
Mareos	12	0,8
Dolor de cabeza *	10	0,8

* Término agrupado

¹ Las reacciones adversas se clasificaron usando el CTCAE version 4.03

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron RYBREVANT® incluyeron toxicidad ocular, EPI/neumonitis y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

La Tabla 15 resume las alteraciones de laboratorio en el estudio CHRYSALIS.

Tabla 15: Alteraciones de laboratorio seleccionadas (≥20%) que empeoraron con respecto al inicio del estudio en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha experimentado progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino y que recibieron RYBREVANT® en el estudio CHRYSALIS

Alteraciones de laboratorio	RYBREVANT® ⁺ (N=129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Química		
Disminución de albúmina	79	8
Aumento de glucosa	56	4
Aumento de fosfatasa alcalina	53	4,8
Aumento de creatinina	46	0
Aumento de alanina aminotransferasa	38	1,6
Disminución de fosfato	33	8
Aumento de aspartato aminotransferasa	33	0
Disminución de magnesio	27	0
Aumento de gamma-glutamyl transferasa	27	4
Disminución de sodio	27	4
Disminución de potasio	26	6
Hematología		
Disminución de linfocitos	36	8

⁺ El denominador utilizado para calcular la tasa fue de 126, basado en el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Basado en el mecanismo de acción y los hallazgos en modelos animales, RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de RYBREVANT® en mujeres embarazadas ni datos en animales para evaluar el riesgo de RYBREVANT® en el embarazo. La alteración o el agotamiento del EGFR en modelos animales dio lugar a un deterioro del desarrollo embriofetal, que incluyó efectos en el desarrollo placentario, pulmonar, cardíaco, cutáneo y neural. La ausencia de señalización del EGFR o de MET ha dado lugar a letalidad embrionaria, malformaciones y muerte posnatal en animales (ver “Datos”). Advertir a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

En la población general de Estados Unidos el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de amivantamab sobre la reproducción y el desarrollo fetal; sin embargo, basado en su mecanismo de acción,

RYBREVANT® puede causar daño fetal o anomalías en el desarrollo. En ratones, el EGFR tiene una importancia crítica en los procesos reproductivos y de desarrollo, incluida la implantación del blastocisto, el desarrollo de la placenta y la supervivencia y el desarrollo embriofetal/posnatal. La reducción o eliminación de la señalización del EGFR embriofetal o materno puede impedir la implantación, causar pérdida embriofetal durante varias etapas de la gestación (a través de efectos en el desarrollo de la placenta) y causar anomalías en el desarrollo y muerte temprana en los fetos supervivientes. Se han observado resultados adversos en el desarrollo de múltiples órganos en embriones/neonatos de ratones con señalización del EGFR alterada. Del mismo modo, la inactivación génica de MET o de su ligando HGF fue letal para el embrión debido a graves defectos en el desarrollo de la placenta, y los fetos mostraron defectos en el desarrollo muscular en varios órganos. Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la placenta; por lo tanto, amivantamab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de amivantamab en la leche humana, sus efectos en el niño amamantado o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias causadas por RYBREVANT® en niños amamantados, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RYBREVANT® y en los 3 meses siguientes a la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver “Uso en poblaciones específicas, Embarazo”).

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar la administración de RYBREVANT®.

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 3 meses siguientes a la última dosis de RYBREVANT®.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RYBREVANT® en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 130 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en el estudio MARIPOSA-2, 40% fueron ≥ 65 años de edad y 10% fueron ≥ 75 años de edad.

De los 151 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en el estudio PAPILLON, el 37% tenía ≥ 65 años de edad, y el 8% tenía ≥ 75 años de edad.

De los 302 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT® como agente único en el estudio CHRYSALIS, el 39% tenía 65 años o más, y el 11% tenía 75 años o más.

No se observaron diferencias clínicamente importantes en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes que tenían ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Amivantamab es un anticuerpo biespecífico que se une a los dominios extracelulares de EGFR y MET.

En estudios *in vitro* e *in vivo*, amivantamab fue capaz de alterar las funciones de señalización de EGFR y MET en modelos de mutación de deleciones del exón 19, sustituciones del exón 21 L858R, e inserciones del exón 20 mediante el bloqueo de la unión del ligando o por la degradación de EGFR y MET. La presencia de EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite dirigir estas células para su destrucción por parte de células efectoras inmunitarias, como las células citotóxicas naturales y los macrófagos, a través de mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y de trogocitosis, respectivamente.

Farmacodinamia

La relación exposición-respuesta y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica de amivantamab no se han caracterizado completamente en pacientes con CPCNP con mutaciones del EGFR.

Farmacocinética

En base a los datos de RYBREVANT® como agente único, la exposición a amivantamab aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de 350 a 1750 mg. Según la población farmacocinética de RYBREVANT®, el estado estacionario de las concentraciones de amivantamab se alcanzó en la semana 13 para el régimen posológico de 3 semanas y 2 semanas, y la acumulación sistémica fue 1,9 veces.

Distribución

El volumen de distribución medio (\pm SD) de amivantamab es de 5,2 (\pm 1,2) L.

Eliminación

El clearance medio (CL) geométrico (%CV) es 0,25 L/día (29%) y la vida media terminal es de 14 días (25%).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de amivantamab basado en la edad (rango: 32-87 años), el sexo, la raza, el clearance de creatinina (CLcr 28,8 a 276 ml/min) o la insuficiencia hepática leve [(bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN) o (ULN $<$

bilirrubina total $\leq 1,5$ veces ULN)]. No se ha estudiado la farmacocinética de amivantamab en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr 15 a 29 ml/min) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total de 1,5 a 3 veces el ULN) a grave (bilirrubina total >3 veces el ULN).

Peso corporal

El aumento del peso corporal incrementó el volumen de distribución y el clearance de amivantamab. Las exposiciones de amivantamab son un 30-40% menor en los pacientes que pesaban ≥ 80 kg en comparación con los pacientes con peso corporal <80 kg a la misma dosis. Las exposiciones de amivantamab fueron comparables entre los pacientes que pesaban <80 kg y recibieron una dosis de 1050 mg y los pacientes que pesaban ≥ 80 kg y recibieron una dosis de 1400 mg.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antidrogas depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antidrogas (ADA) en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos antidrogas en otros estudios, incluidos los de amivantamab o productos de amivantamab.

En los pacientes con CPCNP que recibieron RYBREVANT® como agente único o como parte de una terapia combinada, 4 de los 1078 (0,4%) pacientes que fueron tratados con RYBREVANT® y evaluables para la presencia de anticuerpos antidrogas (ADA) dio positivo para anticuerpos anti-amivantamab emergentes del tratamiento. Dada la baja incidencia de anticuerpos detectables entre anticuerpos y fármacos, el efecto de ADA sobre la eficacia de RYBREVANT® sigue siendo desconocido.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de amivantamab en cuanto a carcinogenicidad o genotoxicidad. No se han realizado estudios de fertilidad para evaluar los efectos potenciales de amivantamab. En estudios toxicológicos de dosis repetidas de 6 semanas y 3 meses en monos, no hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Pacientes con CPCNP con mutaciones de delección del exón 19 del EGFR o de sustitución en el exón 21 L858R tratados previamente – MARIPOSA-2

La eficacia de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed fue evaluada en MARIPOSA-2 (NCT04988295), un ensayo aleatorizado, abierto multicéntrico. Los pacientes elegibles requerían tener CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de delección del exón 19 del EGFR o de sustitución del exón 21 L858R y enfermedad progresiva

durante o después de haber recibido osimertinib. Los pacientes con metástasis intracraneal estable asintomática o tratado previamente fueron elegibles para enrolarse. Los pacientes fueron aleatorizados (1:2:2) para recibir RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed (RYBREVANT-CP, N=131), carboplatino y pemetrexed (CP, N=263), o RYBREVANT® como parte de otro régimen de combinación. La evaluación de eficacia para CPCNP metastásico se basó en la comparación entre:

- RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed. RYBREVANT® fue administrado intravenosamente en 1400 mg (para pacientes <80 kg) o 1750 mg (para pacientes ≥80 kg) semanalmente cada 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis a 1750 mg (para pacientes <80 kg) o 2100 mg (para pacientes ≥80 kg) comenzando en la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Quimioterapia basada en platino con carboplatino y pemetrexed

Para ambos brazos, carboplatino fue administrado intravenosamente en un área bajo la curva concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas, durante un máximo de 12 semanas, y se administró pemetrexed por vía intravenosa a 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La aleatorización fue estratificada por la línea de terapia de osimertinib (primera o segunda línea), metástasis cerebral previa (sí o no), raza asiática (sí o no). Evaluación del tumor fue realizada cada 6 semanas por los primeros 12 meses y luego cada 12 semanas.

Un total de 394 de pacientes fueron aleatorizados entre los dos brazos, 131 del brazo RYBREVANT-CP y 263 del brazo CP. La mediana de edad fue 62 años (rango: 31 a 85), con 38% de los pacientes ≥65 años de edad; 60% eran mujeres; y 48% eran asiáticos y 46% eran blancos, 1% eran indios-americanos o nativos de Alaska, 1% eran negros o afroamericanos y 0,5% eran de razas múltiples y 2,8% no reportaron raza o era desconocida; 8% eran hispanos o latinos. La evaluación del estado ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) basal fue 0 (40%) o 1 (60%); 65% nunca fumaron; 45% tenían historial de metástasis cerebral, y 99,7% tenían cáncer estado IV al momento de enrolarse en el estudio.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en SLP por BICR para RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed comparado con carboplatino y pemetrexed.

Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 16.

Tabla 16: resultados de eficacia en MARIPOSA-2

	RYBREVANT® + carboplatino+ pemetrexed (N=131)	Carboplatino+ pemetrexed (N=263)
Sobrevida libre de progresión (SLP)¹		
Número de eventos	74 (56%)	171 (65%)
Mediana, meses (IC del 95%)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
CR (IC del 95%) ^{2,3} ; valor-p ^{2,4}	0,48 (0,36; 0,64); p<0,0001	
Tasa de respuesta general^{1,5}		
TRG, % (IC del 95%)	53% (44; 62)	29% (23; 35)
Valor-p ^{2,6}	p <0,0001	

Respuesta completa	0,8%	0%
Respuesta parcial	52%	29%
Duración de la respuesta^{1,5} (DR)		
Mediana (IC del 95%), meses	6,9 (5,5; NE)	5,6 (4,2; 9,6)

IC = intervalo de confianza

NE = no estimable

¹ revisión central independiente ciega según RECIST v1.1

² Estratificado por línea de tratamiento con osimertinib (primera o segunda línea), metástasis cerebrales previas (sí o no) y raza asiática (sí o no).

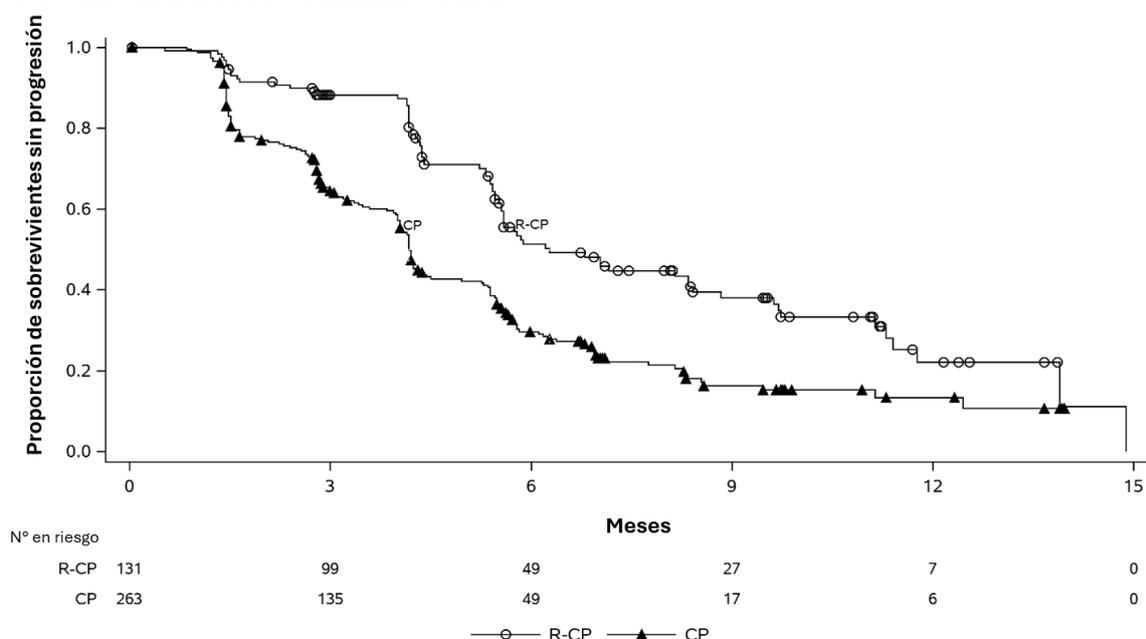
³ Regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificada.

⁴ Prueba de log-rank estratificada.

⁵ Respuestas confirmadas.

⁶ Análisis de regresión logística estratificada.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPCNP previamente tratados por evaluación BICR – MARIPOSA-2



En el segundo análisis intermedio preespecificado de la SG, con el 85% de las muertes necesarias para el análisis final, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la SG. La SG mediana fue de 17,7 meses (IC del 95%: 16,0; 22,4) en el grupo ACP y de 15,3 meses (IC del 95 %: 13,7; 16,8) en el grupo CP, con un cociente de riesgo de 0,73 (IC del 95 %: 0,54; 0,99).

Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables fueron elegibles para ser aleatorizados en MARIPOSA-2. Se realizó una evaluación inicial de la enfermedad, que incluyó imágenes por resonancia magnética (IRM) cerebral, al inicio del tratamiento. Todos los pacientes se sometieron a IRM cerebral seriadas durante el ensayo.

Se realizaron análisis secundarios preespecificados de la ORR intracraneal por BICR en el subconjunto de 91 (23%) pacientes con enfermedad intracraneal inicial. Los datos solo estaban disponibles para las respuestas intracraneales completas y no estaban disponibles para las respuestas intracraneales parciales. La ORR intracraneal fue del 20% (IC del 95 %: 8; 39) en los 30 pacientes con enfermedad intracraneal de base en el grupo ACP y del 7% (IC del 95 %:

1,8; 16) en los 61 pacientes con enfermedad intracraneal de base en el grupo CP.

Primera línea de tratamiento del CPCNP con mutaciones de inserción en el exón 20

La eficacia de RYBREVANT® se evaluó en PAPPILON (NCT04538664), un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico. Los pacientes elegibles debían tener CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR, enfermedad medible según RECIST v1.1, estado funcional (PS) ≤1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y función adecuada de órganos y médula ósea. Los pacientes con metástasis cerebrales en el momento del cribado eran elegibles para participar una vez que hubieran recibido tratamiento definitivo, estuvieran clínicamente estables, asintomáticos y sin tratamiento con corticosteroides durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes con historial médico de enfermedad pulmonar intersticial o ILD activa fueron excluidos del estudio clínico.

Un total de 308 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed (n=153) o carboplatino y pemetrexed (n=155). Los pacientes recibieron RYBREVANT® por vía intravenosa en dosis de 1400 mg (para pacientes < 80 kg) o 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) o 2100 mg. (para pacientes ≥ 80 kg) a partir de la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El carboplatino se administró por vía intravenosa con un área bajo la curva de concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas, durante un máximo de 12 semanas. Pemetrexed se administró por vía intravenosa a 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes fueron estratificados según el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 o 1) y metástasis cerebrales previas (sí o no).

La medida de resultado primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada mediante una revisión central independiente ciega (BICR). Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron la tasa de respuesta general (TRG) y la supervivencia general (SG). Se permitió el cruce a RYBREVANT® como agente único en pacientes que habían confirmado la progresión de la enfermedad con carboplatino y pemetrexed.

La edad media fue 62 años (rango: 27 a 92), con el 40% de los pacientes ≥65 años de edad; 58% fueron femeninos; 61% asiáticos y 36% blancos, 0,7% negros o afroamericanos y la raza no se reportó en el 2,3% de los pacientes; 93% no eran hispanos o latinos. El estado funcional ECOG inicial fue 0 (35%) o 1 (65%); el 58% nunca fue fumador; El 23% tenía antecedentes de metástasis cerebral y el 84% tenía cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial.

PAPPILON demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión en pacientes asignados al azar a RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en comparación con carboplatino y pemetrexed.

Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 17 y figura 2.

Tabla 17: Resultados de eficacia en PAPPILON

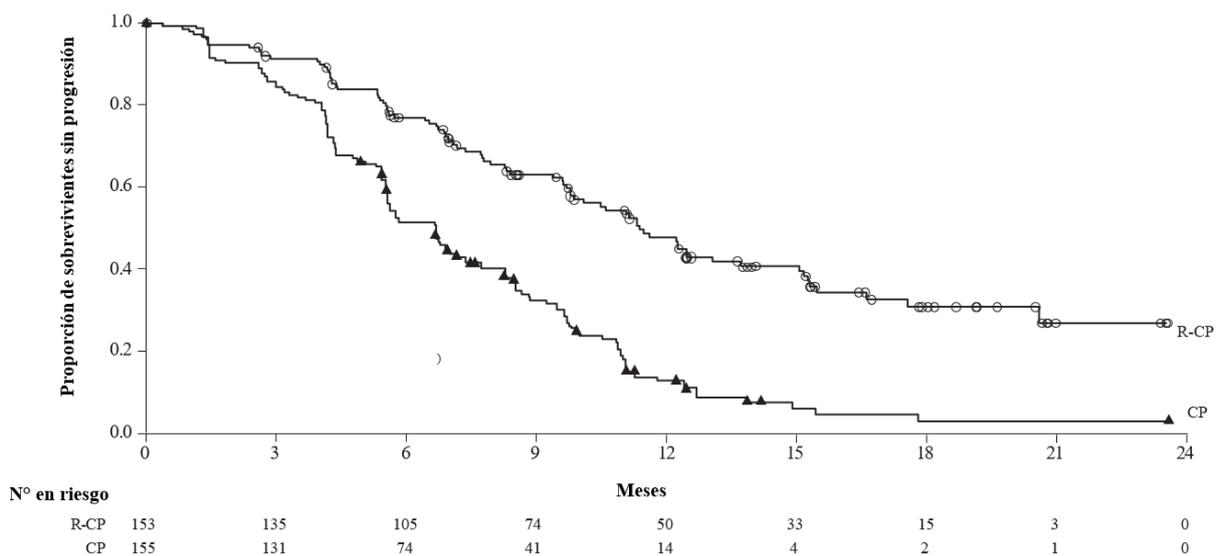
	RYBREVANT® + carboplatino + pemetrexed	Carboplatino + pemetrexed
--	---	--------------------------------------

	(N=153)	(N=155)
Sobrevida Libre de Progresión (SLP)		
Número de eventos (%)	84 (55)	132 (85)
Mediana, meses (IC del 95%)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
CR (IC del 95%)	0,40 (0,30; 0,53)	
valor-p	p<0,0001	
Tasa de Respuesta General (TRG) ¹		
TRG, % (IC del 95%)	67 (59; 75)	36 (29; 44)
Respuesta completa, %	4	1
Respuesta parcial, %	63	36
Duración de la respuesta (DOR)		
Mediana (IC del 95%), meses	10,1 (8,5; 13,9)	5,6 (4,4; 6,9)

IC= Intervalo de confianza¹ Respuestas confirmadas

² En respondedores confirmados

Figura 2: Curva Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPCNP no tratado previamente según la evaluación BICR – Estudio PAPHON



Aunque los resultados de SG eran inmaduros en el análisis actual, con el 44% de las muertes preespecificadas reportadas para el análisis final, no se observó ninguna tendencia hacia un deterioro. Setenta y cinco (48%) de los pacientes tratados habían cruzado desde la rama carboplatino y pemetrexed luego de la confirmación de la progresión de la enfermedad para recibir RYBREVANT® como agente único.

CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción en el exón 20 - CHRISALYS

La eficacia de RYBREVANT® se evaluó en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR en un ensayo clínico multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes (CHRYSALIS, NCT02609776). El estudio incluyó a pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR cuya enfermedad había experimentado progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas y los pacientes con antecedentes de EPI que requirieran tratamiento con esteroides por

tiempo prolongado u otros agentes inmunosupresores en los últimos 2 años no fueron elegibles para el estudio.

En la población de eficacia, el estado de la mutación en el exón 20 del EGFR se determinó mediante pruebas locales prospectivas utilizando muestras de tejido (94%) y/o plasma (6%). De los 81 pacientes con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, las muestras de plasma del 78/81 (96%) de los pacientes se analizaron retrospectivamente utilizando Guardant360® CDx, Mientras que en el 62/78 (79%) de los pacientes se identificó una mutación de inserción en el exón 20 del EGFR en una muestra de plasma, en 16/78 (21%) no se la identificó.

Los pacientes recibieron RYBREVANT® en dosis de 1050 mg (para pacientes con peso corporal inicial <80 kg) o 1400 mg (para pacientes con peso corporal inicial ≥80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y después cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La principal medida de resultado de la eficacia fue la tasa de respuesta global (ORR) de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1) evaluados mediante una Revisión Central Independiente Ciega (BICR). Una medida de resultado de la eficacia adicional fue la duración de la respuesta (DOR) evaluada mediante una BICR.

La población de eficacia incluyó a 81 pacientes con CPCNP con mutación de inserción en el exón 20 del EGFR con enfermedad medible que habían sido tratados previamente con quimioterapia basada en platino. La mediana de la edad fue de 62 (rango: 42 a 84) años, el 59% eran mujeres; el 49% eran asiáticos, el 37% eran blancos, el 2,5% eran negros; el 74% tenían un peso corporal inicial <80 kg; el 95% presentaban adenocarcinoma; y el 46% habían recibido inmunoterapia previa. La mediana del número de terapias previas fue de 2 (rango: 1 a 7). Al inicio del estudio, el 67% tenía un estado de rendimiento del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (ECOG) de 1; el 53% nunca había fumado; todos los pacientes tenían enfermedad metastásica; y el 22% tenía metástasis cerebrales tratadas previamente.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18: Resultados de eficacia del estudio CHRYSALIS

	Tratados con quimioterapia previa basada en platino (N=81)
Tasa de respuesta global (IC del 95%)	40% (29%, 51%)
Respuesta completa (RC)	3,7%
Respuesta parcial (RP)	36%
Duración de la respuesta (DOR)	
Mediana (IC del 95%), meses	11,1 (6,9, NE)
Pacientes con DOR ≥6 meses	63%

Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
NE = no estimable, IC = intervalo de confianza

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

RYBREVANT® se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado.

Reacciones relacionadas con la infusión

Aconsejar a los pacientes que RYBREVANT® puede causar reacciones relacionadas con la infusión, la mayoría de las cuales pueden ocurrir con la primera infusión. Aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico de cualquier signo o síntoma de reacciones relacionadas con la infusión (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión”).

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Aconsejar a los pacientes de los riesgos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis. Aconsejar a los pacientes que se pongan inmediatamente en contacto con su médico en caso de aparición o empeoramiento de síntomas respiratorios (ver “Advertencias y precauciones, Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis”).

Reacciones adversas dermatológicas

Aconsejar a los pacientes del riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Aconsejar a los pacientes que limiten la exposición directa al sol, que utilicen protectores solares de amplio espectro UVA/UVB y que lleven ropa protectora durante el tratamiento con RYBREVANT® (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones adversas dermatológicas”). Aconsejar a los pacientes que se apliquen una crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, libre de isopropanol, libre de etanol).

Toxicidad ocular

Aconsejar a los pacientes del riesgo de toxicidad ocular. Aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su oftalmólogo si desarrollan síntomas oculares e indicar que dejen de usar lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas (ver “Advertencias y precauciones, Toxicidad ocular”).

Paroniquia / Toxicidad ungueal

Aconsejar a los pacientes del riesgo de paroniquia. Aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si presentan signos o síntomas de paroniquia (ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”).

Toxicidad embriofetal

Aconsejar a las mujeres en edad fértil del riesgo potencial para el feto, que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RYBREVANT® y en los 3 meses siguientes a la última dosis, y que informen a su médico de un embarazo conocido o sospechado. (ver “Advertencias y precauciones, Toxicidad embriofetal”, “Uso en poblaciones específicas, Embarazo” y “Uso en poblaciones específicas, Mujeres y hombres en edad fértil”).

Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RYBREVANT® y en los 3 meses posteriores a la última dosis (ver “Uso en poblaciones específicas, Lactancia”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.896

Directora Técnica: Farm. Roxana Morgade

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infocenterLAS@its.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca registrada

Fecha de última revisión: 2 de mayo de 2025

**RYBREVANT®
AMIVANTAMAB 350 mg/7 ml
Concentrado para solución para infusión endovenosa**

Vía endovenosa
Industria suiza

Venta bajo receta archivada

¿Qué es RYBREVANT®?

HA approval date: 2-May-25

AR_AMIV_INJ_PI_USPI Jul-24_V3.0+D_es

RYBREVANT® es un medicamento de venta bajo receta utilizado para tratar adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) o no puede ser eliminado mediante cirugía, y tiene cierto(s) gen(es) anormal(es) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):

- En combinación con carboplatino y pemetrexed como segunda línea de tratamiento para CPCNP en pacientes cuya enfermedad ha empeorado durante o después del tratamiento con un inhibidor de tirosin-quinasa EGFR (TKI, por sus siglas en inglés)
- En combinación con carboplatino y pemetrexed como primera línea de tratamiento para CPCNP
- Solo para el tratamiento de CPCNP en pacientes cuya enfermedad haya empeorado durante o luego de quimioterapia basada en platino

Su médico realizará una prueba para asegurarse de que RYBREVANT® es adecuado para usted. No se sabe si RYBREVANT® es seguro y efectivo en los niños.

Antes de recibir RYBREVANT®, informe a su médico sobre todas sus enfermedades, incluido si usted:

- Tiene antecedentes de problemas pulmonares o respiratorios
- Está embarazada o planea quedar embarazada. RYBREVANT® puede dañar al feto.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico debe realizarle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con RYBREVANT®.
- Usted debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de RYBREVANT®.
- Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada o cree que podría estarlo durante el tratamiento con RYBREVANT®.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si RYBREVANT® pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y en los 3 meses siguientes a la última dosis de RYBREVANT®.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta bajo receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas.

¿Cómo recibiré RYBREVANT®?

- Su médico le administrará RYBREVANT® mediante infusión intravenosa en una vena.
- Su médico decidirá el tiempo entre las dosis, así como el número de tratamientos que recibirá.
- Su médico le dará medicamentos antes de cada dosis de RYBREVANT® para ayudar a reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión.
- RYBREVANT® puede darse en combinación con otros medicamentos para el cáncer. Si usted tiene preguntas respecto a estos medicamentos, consulte a su médico.
- Si usted falta a alguna cita, llame a su médico lo antes posible para reprogramarla.

¿Qué debo evitar mientras recibo RYBREVANT®?

RYBREVANT® puede causar reacciones en la piel. Usted debe limitar el tiempo de exposición al sol durante el tratamiento con RYBREVANT® y en los 2 meses posteriores al mismo. Lleve ropa protectora y utilice un protector solar durante el tratamiento con RYBREVANT®.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RYBREVANT®?

RYBREVANT® puede provocar efectos secundarios serios que incluyen los siguientes:

- **Reacciones relacionadas con la infusión.** Las reacciones relacionadas con la infusión son comunes con RYBREVANT® y pueden ser graves o serias. Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas durante la infusión de RYBREVANT®:
 - Dificultad para respirar
 - Fiebre
 - Escalofríos
 - Náuseas
 - Enrojecimiento
 - Malestar en el pecho
 - Mareos
 - Vómitos
- **Problemas pulmonares.** RYBREVANT® puede causar problemas pulmonares que pueden llevar a la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe a su médico de inmediato si tiene algún síntoma pulmonar nuevo o que empeora, como dificultad para respirar, tos o fiebre.
- **Problemas cutáneos.** RYBREVANT® puede causar erupción, picazón y sequedad de la piel. Puede utilizar una crema hidratante sin alcohol (por ejemplo, libre de isopropanol, libre de etanol). Informe a su médico de inmediato si tiene alguna reacción en la piel. Su médico puede tratarlo con un medicamento o enviarlo a ver a un especialista de la piel (dermatólogo) si usted tiene reacciones cutáneas durante el tratamiento con RYBREVANT®. Ver “¿Qué debo evitar mientras recibo RYBREVANT®?”
- **Problemas oculares.** RYBREVANT® puede causar problemas oculares. Informe a su médico de inmediato si tiene síntomas de problemas oculares como los siguientes:
 - Dolor en los ojos
 - Ojos secos
 - Enrojecimiento de los ojos
 - Visión borrosa
 - Cambios en la visión
 - Picazón en los ojos
 - Lagrimeo excesivo
 - Sensibilidad a la luz

Su médico puede enviarlo a ver a un especialista en ojos (oftalmólogo) si usted tiene problemas oculares durante el tratamiento con RYBREVANT®. No debe utilizar lentes de contacto hasta que un médico compruebe sus síntomas oculares.

Los efectos secundarios más frecuentes de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed incluyen:

- Erupción
- Infección de la piel alrededor de la uña
- Reacciones relacionadas con la infusión
- Sentirse muy cansado
- Náuseas
- Llagas en la boca
- Estreñimiento
- Hinchazón de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
- Disminución del apetito
- Dolor muscular
- Vómitos
- COVID-19
- Cambios en determinados análisis de sangre

Los efectos secundarios más frecuentes de RYBREVANT® cuando se administre solo:

- Erupción
- Reacciones relacionadas con la infusión
- Infección de la piel alrededor de las uñas
- Dolor muscular y articular
- Falta de aliento
- Náuseas
- Sentirse muy cansado
- Hinchazón de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
- Llagas en la boca
- Tos
- Estreñimiento
- Vómitos
- Cambios en determinados análisis de sangre

Su médico puede interrumpir temporalmente, disminuir su dosis o interrumpir completamente su tratamiento con RYBREVANT® si usted tiene efectos secundarios serios.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de RYBREVANT®.

Llame a su médico para que le aconseje sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

¿Cuáles son los componentes de RYBREVANT®?

Componente activo: Amivantamab

Componentes inactivos: L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, sacarosa,

Producto: RYBREVANT®
N° de registro: 59.896

**Johnson
& Johnson**

polisorbato 80, L-metionina, EDTA disódico dihidrato, agua para inyectable.

Presentación

RYBREVANT® se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Condiciones de conservación

Almacenar entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.896

Directora Técnica: Farm. Roxana Morgade

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infocenterLAS@its.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca registrada

Fecha de última revisión: 2 de mayo de 2025