

RYBREVANT®
AMIVANTAMAB 350 mg/7 mL
Concentrado para solución para perfusión

Vía intravenosa

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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.

Amivantamab es un anticuerpo biespecífico totalmente humano basado en la inmunoglobulina G1 (IgG1) y dirigido contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y de la transición epitelial mesenquimal (MET), producido por una línea celular de mamífero (Chinese Hamster Ovary, [CHO]) mediante tecnología de ADN recombinante.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

RYBREVANT® está indicado:

- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR.
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR.
- como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con RYBREVANT® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

RYBREVANT® debe ser administrado por un profesional de la salud con acceso al apoyo médico apropiado para manejar las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) si se producen.

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

Antes de iniciar el tratamiento con RYBREVANT®, se deben determinar el estado de las mutaciones del EGFR en muestras de tejido tumoral o plasma mediante un método de diagnóstico validado. Si no se detecta ninguna mutación en una muestra de plasma, debe analizarse tejido tumoral, siempre que se disponga de una cantidad suficiente de tejido con una calidad adecuada, debido al potencial de resultados falsos negativos de los análisis de plasma. Los análisis se pueden realizar en cualquier momento entre el diagnóstico inicial y el inicio del tratamiento, y no es necesario repetirlos una vez determinado el estado de las mutaciones del EGFR (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

Posología

Se debe administrar medicación previa para reducir el riesgo de RRP con RYBREVANT® (ver más adelante “Modificaciones de la dosis” y “Medicamentos concomitantes recomendados”).

Cada 3 semanas

Las dosis recomendadas de RYBREVANT®, cuando se utiliza en combinación con carboplatino y pemetrexed, se proporcionan en la Tabla 1 (ver más adelante “Velocidad de perfusión” y la Tabla 5).

Tabla 1: Dosis recomendada de RYBREVANT® cada 3 semanas

Peso corporal en el momento de referencia ^a	Dosis de RYBREVANT®	Calendario	Número de frascos ampollas
Menos de 80 kg	1.400 mg	Semanal (total de 4 dosis) de la semana 1 a la semana 4 <ul style="list-style-type: none"> • Semana 1- perfusión dividida entre el día 1 y el día 2 • Semanas 2 a 4 – perfusión el día 1 	4
	1.750 mg	Cada 3 semanas desde la semana 7 en adelante	5
Mayor o igual a 80 kg	1.750 mg	Semanal (total de 4 dosis) de la semana 1 a la semana 4 <ul style="list-style-type: none"> • Semana 1 – perfusión dividida entre el día 1 y el día 2 • Semanas 2 a 4 – perfusión el día 1 	5
	2.100 mg	Cada 3 semanas desde la semana 7 en adelante	6

^a No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.

Cuando se usa en combinación con carboplatino y pemetrexed, RYBREVANT® se debe administrar después de carboplatino y pemetrexed en el siguiente orden: pemetrexed, carboplatino y después RYBREVANT®. Ver “Propiedades farmacodinámicas” y la información de prescripción del fabricante para conocer la pauta posológica de carboplatino y pemetrexed.

Cada 2 semanas

Las dosis recomendadas de RYBREVANT® en monoterapia se indican en la Tabla 2 (ver más adelante “Velocidad de perfusión” y la Tabla 6).

Tabla 2: Dosis recomendada de RYBREVANT® cada 2 semanas

Peso corporal en el momento de referencia ^a	Dosis de RYBREVANT®	Calendario	Número de frascos ampollas
Menos de 80 kg	1.050 mg	Semanal (total de 4 dosis) de la semana 1 a la semana 4 <ul style="list-style-type: none"> • Semana 1 – perfusión dividida entre el día 1 y el día 2 • Semanas 2 a 4 – perfusión el día 1 	3
		Cada 2 semanas de la semana 5 en adelante	
Mayor o igual a 80 kg	1.400 mg	Semanal (total de 4 dosis) desde la semana 1 a la semana 4 <ul style="list-style-type: none"> • Semana 1 – perfusión dividida entre el día 1 y el día 2 • Semana 2 a 4 – perfusión el día 1 	4
		Cada 2 semanas desde la semana 5 en adelante	

^a No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con RYBREVANT® hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis planificada, la dosis se debe administrar lo antes posible y la pauta posológica se debe ajustar en consecuencia, manteniendo el intervalo de tratamiento.

Modificación de la dosis

La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel ≤ grado 1 o el momento de referencia. Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en la Tabla 3. Véanse también en la Tabla 3 las modificaciones de dosis específicas para determinadas reacciones adversas.

Tabla 3: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

Dosis a la que ocurrió la reacción adversa	Dosis tras la 1ª interrupción por reacción adversa	Dosis tras la 2ª interrupción por reacción adversa	Dosis tras la 3ª interrupción por reacción adversa
1.050 mg	700 mg	350 mg	Discontinuar RYBREVANT®
1.400 mg	1.050 mg	700 mg	

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

1.750 mg	1.400 mg	1.050 mg	
2.100 mg	1.750 mg	1.400 mg	

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se debe interrumpir la perfusión al primer signo de RRP. Se deben administrar medicamentos de apoyo adicionales (por ejemplo, glucocorticoides, antihistamínicos, antipiréticos y antieméticos) según esté clínicamente indicado (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

- Grado 1-3 (leve-grave): Tras la recuperación de los síntomas, reanudar la perfusión al 50 % de la velocidad anterior. Si no hay síntomas adicionales, la velocidad se puede aumentar según la velocidad de perfusión recomendada (ver Tablas 5 y 6). Se deben administrar los medicamentos concomitantes en la siguiente dosis (incluida dexametasona (20 mg) o equivalente (ver Tabla 4).
- Grado 3 o grado 4 recurrente (potencialmente mortal): Suspender permanentemente RYBREVANT®.

Reacciones en la piel y en las uñas

Si el paciente desarrolla una reacción cutánea o ungueal de grado 1-2, se debe iniciar un tratamiento sintomático; si no hay mejoría después de 2 semanas, se debe considerar la reducción de la dosis en caso de erupción cutánea persistente de grado 2 (ver Tabla 3). Si el paciente desarrolla una reacción cutánea o ungueal de grado 3, se debe iniciar un tratamiento sintomático y considerar la interrupción de RYBREVANT® hasta que la reacción adversa mejore. Tras la recuperación de la reacción cutánea o ungueal a ≤ grado 2, RYBREVANT® se debe reanudar a una dosis reducida. Si el paciente desarrolla reacciones cutáneas de grado 4, suspender definitivamente RYBREVANT® (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se debe interrumpir RYBREVANT® si hay sospecha de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (neumonitis). Si se confirma que el paciente padece EPI o una reacción adversa similar a la EPI (p. ej., neumonitis), suspender definitivamente RYBREVANT® (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

Medicamentos concomitantes recomendados

Antes de la perfusión (días 1 y 2 de la semana 1), se deben administrar antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de RRP (ver Tabla 4). Para las dosis posteriores, se requiere la administración de antihistamínicos y antipiréticos. Se debe reiniciar el tratamiento con glucocorticoides después de interrupciones de dosis prolongadas. Se deben administrar antieméticos según sea necesario.

Tabla 4: Pauta posológica de la medicación pre-perfusional

Pre-perfusional	Dosis	Vía de administración	Intervalo de administración recomendado antes de la administración de RYBREVANT®
Antihistamínico*	Difenhidramina (de 25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Antipirético*	Paracetamol/Acetaminofeno (de 650 a 1.000 mg)	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Glucocorticoide‡	Dexametasona (20 mg) o equivalente	Intravenosa	De 60 a 120 minutos
Glucocorticoide+	Dexametasona (10 mg) o equivalente	Intravenosa	De 45 a 60 minutos

* Requerido en todas las dosis.

‡ Requerido en la dosis inicial (día 1 de la semana 1) o en la siguiente dosis posterior en caso de RRP.

+ Requerido en la segunda dosis (día 2 de la semana 1); opcional para las dosis posteriores.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No existe un uso relevante de amivantamab en la población pediátrica para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis (ver las secciones “Reacciones Adversas”, “Propiedades Farmacodinámicas” y “Propiedades Farmacocinéticas”).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de amivantamab en pacientes con insuficiencia renal. Sobre la base de los análisis farmacocinéticos (PK) de la población, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que amivantamab no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver “Propiedades Farmacocinéticas”). Si se inicia el tratamiento, se debe supervisar a los pacientes para detectar reacciones adversas que requieran modificaciones de la dosis según las recomendaciones anteriores.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de amivantamab en pacientes con insuficiencia hepática. Sobre la base de los análisis PK de la población, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ya que amivantamab no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver “Propiedades Farmacocinéticas”). Si se inicia el tratamiento, se debe supervisar a los pacientes para detectar reacciones adversas que requieran modificaciones de la dosis según las recomendaciones anteriores.

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

Forma de administración

RYBREVANT® se administra por vía intravenosa. Se administra en perfusión intravenosa tras su dilución con una solución estéril de glucosa al 5 % o en una solución de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9 %). RYBREVANT® se debe administrar junto con una filtración en línea.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

Velocidad de perfusión

Después de la dilución, la perfusión se debe administrar por vía intravenosa a las velocidades de perfusión que se presentan en la Tabla 5 o 6 a continuación. Debido a la frecuencia de las RRP en la primera dosis, amivantamab se debe infundir por vía intravenosa periférica en la Semana 1 y en la Semana 2; la perfusión por vía venosa central se puede administrar en las semanas siguientes cuando el riesgo de RRP sea menor (ver “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”). Se recomienda que la primera dosis se prepare lo más cerca posible del momento de la administración para maximizar la probabilidad de completar la perfusión en caso de RRP.

Tabla 5: Velocidad de perfusión para la administración de RYBREVANT® cada 3 semanas

Peso corporal inferior a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 mL)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión†
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)			
<i>Día 1</i> de la semana 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
<i>Día 2</i> de la semana 1	1.050 mg	33 mL/h	50 mL/h
Semana 2	1.400 mg	65 mL/h	
Semana 3	1.400 mg	85 mL/h	
Semana 4	1.400 mg	125 mL/h	
Semanas siguientes*	1.750 mg	125 mL/h	
Peso corporal mayor o igual a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 mL)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión†
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)			
<i>Día 1</i> de la semana 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
<i>Día 2</i> de la semana 1	1.400 mg	25 mL/h	50 mL/h
Semana 2	1.750 mg	65 mL/h	
Semana 3	1.750 mg	85 mL/h	
Semana 4	1.750 mg	125 mL/h	
Semanas siguientes*	2.100 mg	125 mL/h	

* A partir de la semana 7, los pacientes reciben una dosis cada 3 semanas.

† Incrementar la velocidad inicial de perfusión hasta la velocidad posterior de perfusión después de 2 horas en ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión.

Tabla 6: Velocidad de perfusión para la administración de RYBREVANT® cada 2 semanas

Peso corporal inferior a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 mL)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión[‡]
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)			
<i>Día 1</i> de la Semana 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
<i>Día 2</i> de la Semana 1	700 mg	50 mL/h	75 mL/h
Semana 2	1.050 mg	85 mL/h	
Semanas siguientes*	1.050 mg	125 mL/h	
Peso corporal mayor o igual a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 mL)	Velocidad inicial de perfusión	Velocidad posterior de perfusión[‡]
Semana 1 (perfusión de dosis dividida)			
<i>Día 1</i> de la Semana 1	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
<i>Día 2</i> de la Semana 1	1.050 mg	35 mL/h	50 mL/h
Semana 2	1.400 mg	65 mL/h	
Semana 3	1.400 mg	85 mL/h	
Semanas siguientes*	1.400 mg	125 mL/h	

* Después de la Semana 5, los pacientes reciben una dosis cada 2 semanas.

‡ Incrementar la velocidad inicial de perfusión hasta la velocidad posterior de perfusión después de 2 horas en ausencia de RRP.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Reacciones relacionadas con la perfusión

Con frecuencia se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes tratados con amivantamab (ver “Reacciones Adversas”).

Antes de la perfusión inicial (Semana 1), se deben administrar antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de RRP. Para las dosis posteriores, se deben administrar antihistamínicos y antipiréticos. La perfusión inicial se debe administrar en dosis divididas en el Día 1 y 2 de la Semana 1.

Los pacientes deben ser tratados en un entorno con el soporte médico adecuado para tratar las RRP. Las perfusiones se deben interrumpir al primer signo de RRP de cualquier gravedad y los medicamentos posteriores a la perfusión se deben administrar según las indicaciones

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

clínicas. Tras la resolución de los síntomas, la perfusión se debe reanudar al 50 % de la velocidad anterior. En el caso de RRP recurrentes de grado 3 o 4, RYBREVANT® debe ser suspendido permanentemente (ver “Posología y Forma de Administración”).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (p. ej., neumonitis) en pacientes tratados con amivantamab (ver “Reacciones Adversas”). Se debe supervisar a los pacientes para detectar síntomas indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Si se desarrollan síntomas, el tratamiento con RYBREVANT® se debe interrumpir hasta que se investiguen estos síntomas. La sospecha de EPI o reacciones adversas similares a la EPI se debe evaluar y se debe iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario. RYBREVANT® se debe suspender permanentemente en pacientes con EPI confirmada o reacciones adversas similares a la EPI (ver “Posología y Forma de Administración”).

Reacciones en la piel y en las uñas

En pacientes tratados con amivantamab se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme), prurito y sequedad de la piel (ver “Reacciones Adversas”). Se debe instruir a los pacientes para que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con RYBREVANT® y durante los dos meses siguientes. Se aconseja la utilización de ropa protectora y de protectores solares de amplio espectro UVA/UVB. Se recomienda una crema emoliente sin alcohol para las zonas secas. Se debe considerar el uso de un método profiláctico para prevenir las erupciones cutáneas. Si se producen reacciones cutáneas, se deben administrar corticoides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales. En caso de acontecimientos de grado 3 o de grado 2 mal tolerados, también se deben administrar antibióticos sistémicos y esteroides orales. Los pacientes que presenten una erupción grave de aspecto o distribución atípicos o que no mejoren en el plazo de 2 semanas deben ser derivados rápidamente a un dermatólogo. Se debe reducir, interrumpir o suspender permanentemente la dosis de RYBREVANT®, en función de la gravedad (ver “Posología y Forma de Administración”).

Se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET). El tratamiento con este medicamento se debe interrumpir si se confirma la presencia de NET.

Trastornos oculares

Se produjeron trastornos oculares, incluida queratitis, en pacientes tratados con amivantamab (ver “Reacciones Adversas”). Los pacientes que presenten un empeoramiento de los síntomas oculares deben ser derivados rápidamente a un oftalmólogo y deben suspender el uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas. Para las modificaciones de la dosis en los trastornos oculares de grado 3 o 4, ver “Posología y Forma de Administración”.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Este medicamento se puede diluir en una solución para

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

perfusión de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9 %). Esto hay que tenerlo en cuenta en el caso de pacientes que siguen una dieta en la que se controla el sodio (ver “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas. Al tratarse de un anticuerpo monoclonal IgG1, es poco probable que las vías principales de eliminación de amivantamab intacto sean la excreción renal o el metabolismo hepático mediado por enzimas. Por ello, no se espera que las variaciones en las enzimas que metabolizan los fármacos afecten a la eliminación de amivantamab. Debido a la alta afinidad con un epítipo único en el EGFR y MET, no se prevé que amivantamab altere las enzimas que metabolizan los fármacos.

Vacunas

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en pacientes que usan amivantamab. No se deben administrar vacunas vivas o vivas atenuadas mientras los pacientes estén usando amivantamab.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con amivantamab y durante los 3 meses siguientes a su finalización.

Embarazo

No existen datos en humanos para evaluar el riesgo del uso de amivantamab durante el embarazo. No se han realizado estudios de reproducción en animales para informar sobre el riesgo asociado al fármaco. La administración de moléculas inhibitoras de EGFR y MET en animales preñados dio lugar a un aumento de la incidencia de alteraciones del desarrollo embrionario, de la letalidad para el embrión y de abortos. Por lo tanto, basándose en su mecanismo de acción y en los hallazgos en modelos animales, amivantamab podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Amivantamab no se debe administrar durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento de la mujer supera los posibles riesgos para el feto. Si la paciente se queda embarazada mientras se le administra este medicamento, debe ser informada del posible riesgo para el feto (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Lactancia

Se desconoce si amivantamab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna en los primeros días después del parto, y que su concentración disminuye hasta niveles bajos poco después. Durante este breve periodo justo después del

Specialist: VSG

HA approval date: 20-May-25

MAF revision: MB

QC: AM

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

parto, no se puede excluir el riesgo en el lactante, aunque es probable que las IgG se degraden en el tubo gastrointestinal del lactante y no se absorban. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con amivantamab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de amivantamab sobre la fertilidad humana. No se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en estudios realizados en animales.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

RYBREVANT® puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por favor, ver “Reacciones Adversas” (p. ej., mareo, fatiga, alteración visual). Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento, incluidas las reacciones adversas relacionadas con la visión, que afecten a su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En el conjunto de datos de amivantamab como monoterapia (N = 380), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (76 %), reacciones relacionadas con la perfusión (67 %), toxicidad ungueal (47 %), hipoalbuminemia (31 %), edema (26 %), fatiga (26 %), estomatitis (24 %), náuseas (23 %), y estreñimiento (23 %). Las reacciones adversas graves incluyeron EPI (1,3 %), RRP (1,1 %) y erupción cutánea (1,1 %). El tres por ciento de los pacientes interrumpieron definitivamente la administración de RYBREVANT® debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron RRP (1,1 %), EPI (0,5 %) y toxicidad ungueal (0,5 %).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 7 resume las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron amivantamab en monoterapia.

Los datos reflejan la exposición a amivantamab en 380 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de quimioterapia basada en platino. Los pacientes recibieron amivantamab 1.050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1.400 mg (para pacientes ≥ 80 kg). La mediana de la exposición a amivantamab fue de 4,1 meses (intervalo: entre 0,0 y 39,7 meses).

Specialist: VSG

HA approval date: 20-May-25

MAF revision: MB

QC: AM

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes tratados con amivantamab en monoterapia

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoalbuminemia* (ver “Propiedades farmacodinámicas”)	Muy frecuentes	31	2 [†]
Apetito disminuido		16	0,5 [†]
Hipocalcemia		10	0,3 [†]
Hipopotasemia	Frecuente	9	2
Hipomagnesemia		8	0
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo*	Muy frecuentes	13	0,3 [†]
Trastornos oculares			
Alteración visual*	Frecuentes	3	0
Crecimiento de las pestañas*		1	0
Otros trastornos oculares*		6	0
Queratitis	Poco frecuentes	0,5	0
Uveítis		0,3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuentes	3	0,5 [†]
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	11	2 [†]
Estomatitis*		24	0,5 [†]
Náuseas		23	0,5 [†]
Estreñimiento		23	0
Vómitos		12	0,5 [†]
Dolor Abdominal*	Frecuentes	9	0,8 [†]
Hemorroides		3,7	0
Trastornos hepatobiliares			
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuentes	15	2
Aspartato aminotransferasa elevada		13	1
Fosfatasa alcalina en sangre elevada		12	0,5 [†]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción*	Muy frecuentes	76	3 [†]
Toxicidad ungueal*		47	2 [†]
Piel seca*		19	0
Prurito		18	0

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

Necrólisis epidérmica tóxica	Poco frecuentes	0,3	0,3 [†]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	Muy frecuentes	11	0,3 [†]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema*	Muy frecuentes	26	0,8 [†]
Fatiga*		26	0,8 [†]
Pirexia		11	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	67	2

* Términos agrupados

† Eventos solo de grado 3

Resumen del perfil de seguridad

En el conjunto de datos de amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed (N = 301), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (83 %), neutropenia (57 %), toxicidad ungueal (53 %), reacciones relacionadas con la perfusión (51 %), fatiga (43 %), estomatitis (39 %), náuseas (43 %), trombocitopenia (40 %), estreñimiento (40 %), edema (40 %), apetito disminuido (33 %), hipoalbuminemia (32 %), alanina aminotransferasa elevada (26 %), aspartato aminotransferasa elevada (23 %), vómitos (22 %) e hipopotasemia (20 %). Las reacciones adversas graves incluyeron erupción cutánea (2,7 %), tromboembolismo venoso (2,3 %) trombocitopenia (2,3 %) y EPI (2,0 %). El ocho por ciento de los pacientes interrumpieron definitivamente la administración de RYBREVANT® debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento de RYBREVANT® fueron RRP (2,7 %), erupción cutánea (2,3 %), EPI (2,3 %) y toxicidad ungueal (1,0 %).

La tabla 8 resume las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron amivantamab en combinación con quimioterapia.

Los datos reflejan la exposición a amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed en 301 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron amivantamab 1.400 mg (para pacientes < 80 kg) o 1.750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) semanalmente durante 4 semanas. Desde la semana 7, los pacientes recibieron amivantamab 1.750 mg (para pacientes < 80 kg) o 2.100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) cada 3 semanas. La mediana de la exposición a amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed fue de 7,7 meses (intervalo: entre 0,0 y 28,1 meses).

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como sigue: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

decreciente de gravedad.

Tabla 8: Reacciones adversas en pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	Muy frecuentes	57	39
Trombocitopenia		40	12
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	Muy frecuentes	33	1,3
Hipoalbuminemia*		32	3,7
Hipopotasemia		20	6,6
Hipomagnesemia		13	1,3
Hipocalcemia		12	1,0
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo*	Frecuentes	10	0,3
Trastornos vasculares			
Tromboembolismo venoso*	Muy frecuentes	14	3,0
Trastornos oculares			
Otros trastornos oculares*	Frecuentes	7,3	0
Alteración visual*		3,0	0
Crecimiento de las pestañas	Poco frecuentes	0,3	0
Queratitis		0,3	0
Uveítis		0,3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuentes	2,3	1,7
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Muy frecuentes	43	1,0
Estreñimiento		40	0,3
Estomatitis*		39	3,0
Vómitos		22	2,0
Diarrea		19	2,3
Dolor abdominal*	Frecuentes	11	0,3
Hemorroides		9,3	0,7
Trastornos hepato biliares			
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuentes	26	4,3
Aspartato aminotransferasa elevada		23	0,7
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	Frecuentes	10	0,3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción*	Muy frecuentes	83	14
Toxicidad ungüal*		53	4,3
Piel seca*		16	0
Prurito		10	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	Frecuentes	5,0	0,7

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga*	Muy frecuentes	43	4,7
Edema*		40	1,3
Pirexia		14	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	50	3,0

* Términos agrupados

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

En pacientes tratados con amivantamab en monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 67 %. El 98 % de las RRP fueron de grado 1-2. El 99 % de las RRP se produjeron en la primera perfusión, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 60 minutos, y la mayoría se produjeron en las 2 horas siguientes al inicio de la perfusión. Los signos y síntomas más frecuentes son escalofríos, disnea, náuseas, rubefacción, molestias torácicas y vómitos (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

En pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 50 % de los pacientes. Más del 94 % de las RRP fueron de grado 1-2. La mayoría de las RRP se produjeron en la primera perfusión, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 60 minutos (rango de 0 a 7 horas), y la mayoría se produjeron en las 2 horas siguientes al inicio de la perfusión. Ocasionalmente, se puede producir una RRP al reiniciar el tratamiento con amivantamab después de una interrupción prolongada de la administración de más de 6 semanas.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial o reacciones adversas similares a la EPI con el uso de amivantamab, así como con otros inhibidores del EGFR. Se notificó enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en el 2,6 % de los pacientes tratados con amivantamab en monoterapia y el 2,3 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed. Fueron excluidos del estudio clínico los pacientes con antecedentes médicos de EPI, EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que requiriera tratamiento con esteroides o cualquier evidencia de EPI clínicamente activa (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

Reacciones en la piel y en las uñas

En el 86 % de los pacientes tratados con amivantamab solo se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme), prurito y sequedad de la piel. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con erupciones de grado 3 en el 3 % de los pacientes. En el 0,3 % de los pacientes se produjeron erupciones que obligaron a interrumpir el uso de amivantamab. La erupción generalmente se desarrolló dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 14 días. Se produjo toxicidad en las uñas en pacientes tratados con amivantamab. La mayoría de los acontecimientos fueron

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

de grado 1 o 2, con toxicidad en las uñas de grado 3 en el 1,8 % de los pacientes.

En el 83 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme). La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con erupciones de grado 3 en el 14 % de los pacientes. En el 2,3 % de los pacientes se produjeron erupciones que obligaron a interrumpir el uso de amivantamab. La erupción generalmente se desarrolló dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 14 días. Se produjo toxicidad en las uñas en pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed. La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1 o 2, con toxicidad en las uñas de grado 3 en el 4,3 % de los pacientes (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

Trastornos oculares

En el 9 % de los pacientes tratados con amivantamab solo se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis (0,5 %). Otras reacciones adversas notificadas incluyeron el crecimiento de las pestañas, la alteración visual y otros trastornos oculares. Todos los acontecimientos fueron de grado 1-2.

En el 11 % de los pacientes tratados con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed se produjeron trastornos oculares, incluida la queratitis (0,3 %). Otras reacciones adversas notificadas incluyeron el crecimiento de las pestañas, la alteración visual, la uveítis y otros trastornos oculares. Todos los acontecimientos fueron de grado 1-2 (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

Otras poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Hay pocos datos clínicos sobre el uso de amivantamab en pacientes de 75 años o mayores (ver “Propiedades farmacodinámicas”). No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad entre los pacientes que tenían ≥ 65 años y los pacientes < 65 años de edad.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. En estudios clínicos de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tratados con amivantamab, 4 de los 865 (0,5 %) pacientes tratados con RYBREVANT® y evaluables para presencia de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) tuvieron un resultado positivo en los anticuerpos anti-amivantamab derivados del tratamiento. No hubo evidencia de una alteración del perfil farmacocinético, de eficacia o de seguridad debido a los anticuerpos anti-amivantamab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS

No se ha determinado la dosis máxima tolerada en un estudio clínico en el que los pacientes recibieron hasta 2.100 mg administrados por vía intravenosa. No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de amivantamab. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con RYBREVANT®, se debe vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de acontecimientos adversos y se deben instituir inmediatamente las medidas generales de apoyo adecuadas hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: L01FX18.

Mecanismo de acción

Amivantamab es un anticuerpo bajo en fucosa, totalmente humano, biespecífico dirigido frente a EGFR y MET basado en una IgG1 con actividad inmunodirigida que se dirige a los tumores con mutaciones activadoras del EGFR, como las deleciones del exón 19, las mutaciones de sustitución L858R y las inserciones en el exón 20. Amivantamab se une a los dominios extracelulares de EGFR y MET.

Amivantamab interrumpe las funciones de señalización del EGFR y MET mediante el bloqueo de la unión del ligando y el aumento de la degradación del EGFR y MET, impidiendo así el crecimiento y la progresión tumoral. La presencia de EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite dirigirse a estas células para que sean destruidas por células inmunitarias, como los linfocitos citolíticos naturales y los macrófagos, a través de los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y de trogocitosis, respectivamente.

Efectos farmacodinámicos

Albúmina

Amivantamab disminuyó la concentración de albúmina sérica, un efecto farmacodinámico

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

de la inhibición de MET, normalmente durante las primeras 8 semanas (ver “Reacciones Adversas”); posteriormente, la concentración de albúmina se estabilizó durante el resto del tratamiento con amivantamab.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tratado previamente (MARIPOSA-2)

MARIPOSA 2 es un estudio de fase III aleatorizado (2:2:1), abierto y multicéntrico en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR (el análisis de la mutación podía ser realizado en el momento del diagnóstico de la enfermedad localmente avanzada o metastásica o después. El análisis no necesitaba ser repetido en el momento de entrada en el estudio una vez que la mutación EGFR ya había sido caracterizada) tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de tercera generación de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR. En el estudio se aleatorizaron un total de 657 pacientes, 263 de los cuales recibieron carboplatino y pemetrexed (CP), y 131 recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed (RYBREVANT®-CP). Adicionalmente, en un grupo separado del estudio, se aleatorizaron 236 pacientes para recibir RYBREVANT® en combinación con lazertinib, carboplatino y pemetrexed. RYBREVANT® se administró por vía intravenosa a razón de 1.400 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 1.750 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 3 semanas con una dosis de 1.750 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 2.100 mg (para los 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 a un área bajo la curva de concentración-tiempo de 5 mg/mL por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas hasta un máximo de 12 semanas. Pemetrexed se administró por vía intravenosa en dosis de 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes se estratificaron según la línea de tratamiento con osimertinib (primera línea o segunda línea), las metástasis cerebrales previas (si o no) y la raza asiática (si o no).

La mediana de edad de los 394 pacientes aleatorizados al grupo de RYBREVANT®-CP o al grupo de CP, era de 62 años (intervalo: 31-85 años), con un 38 % de los pacientes ≥ 65 años; el 60 % eran mujeres, el 48 % eran asiáticos y el 46 % eran de raza blanca. El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, por sus siglas en inglés) era de 0 (40 %) o 1 (60 %); el 66 % no había fumado nunca; el 45 % tenía antecedentes de metástasis cerebrales y el 92 % tenía cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial.

RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con carboplatino y pemetrexed, con un HR de 0,48 (IC del 95 %: 0,36, 0,64; p < 0,0001). En el momento del segundo análisis provisional de la SG, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 18,6 meses para RYBREVANT®-CP y aproximadamente 17,8 meses para

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

CP, el HR de la SG fue 0,73 (IC del 95 %: 0,54, 0,99; $p = 0,0386$). Esto no fue estadísticamente significativo (probado con un nivel de significancia preespecificado de 0,0142).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados de eficacia en MARIPOSA-2

	RYBREVANT® + carboplatino+ pemetrexed (N = 131)	Carboplatino+ pemetrexed (N = 263)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a		
Número de acontecimientos (%)	74 (57)	171 (65)
Mediana, meses (IC del 95 %)	6,3 (5,6, 8,4)	4,2 (4,0, 4,4)
HR (IC del 95 %); valor de p	0,48 (0,36, 0,64); $p < 0,0001$	
Supervivencia global (SG)		
Número de acontecimientos (%)	65 (50)	143 (54)
Mediana, meses (IC del 95 %)	17,7 (16,0, 22,4)	15,3 (13,7, 16,8)
HR (IC del 95 %); valor de p^b	0,73 (0,54, 0,99); $p = 0,0386$	
Tasa de respuesta objetiva^a		
TRO, % (IC del 95 %)	64 % (55%, 72%)	36 % (30%, 42%)
Razón de posibilidades (IC del 95%), valor de p	3,10 (2,00, 4,80); $p < 0,0001$	
Duración de la respuesta (DR)^a		
Mediana (IC del 95%), meses	6,90 (5,52, NE)	5,55 (4,17, 9,56)
Pacientes con DR \geq 6 meses	31,9%	20,0%

IC = Intervalo de confianza

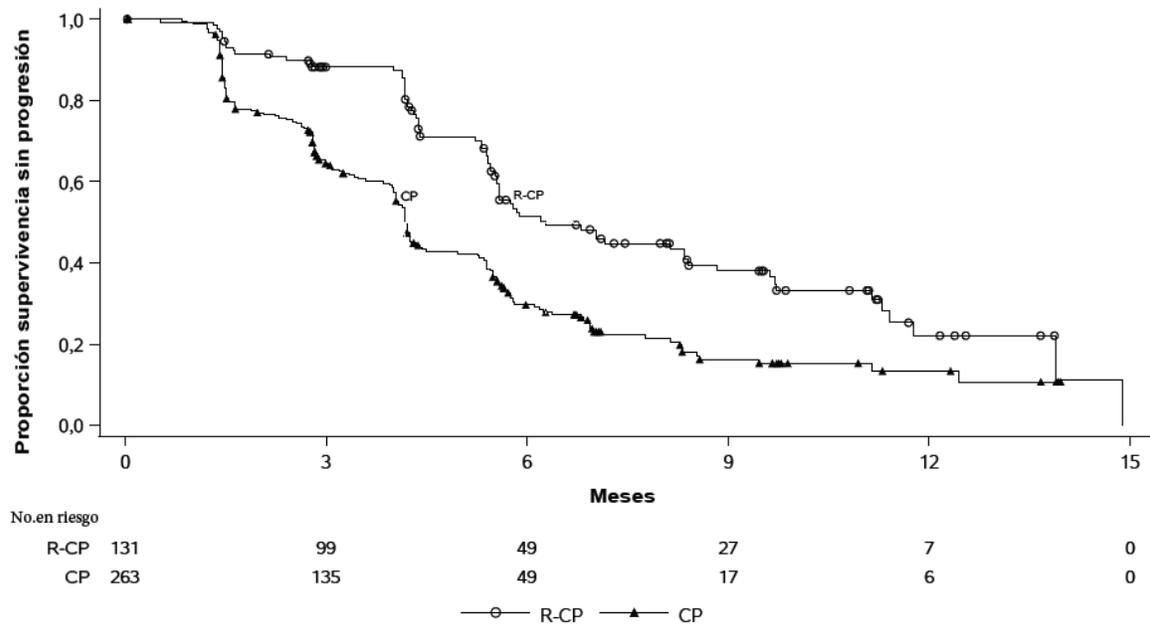
NE = no estimable

Los resultados de la SLP y la TRO corresponden al punto de corte de los datos del 10 de julio de 2023, cuando se hicieron el contraste de hipótesis y el análisis final de estos criterios de valoración. Los resultados de la SG corresponden al punto de corte de los datos del 26 de abril de 2024 del segundo análisis provisional de la SG.

^a Según la evaluación RCIE

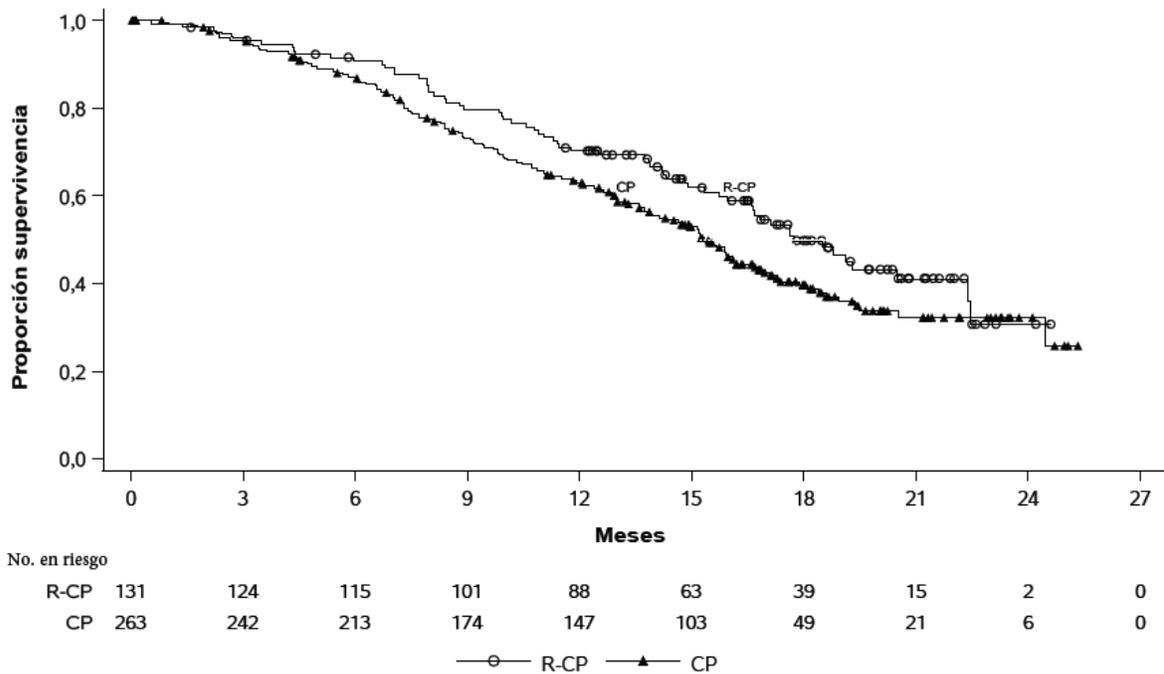
^b El valor de p se compara con nivel de significancia bilateral de 0,0142. Los resultados de SG no son significativos en el momento del segundo análisis intermedio.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPNM con tratamiento previo mediante evaluación RCIE



El beneficio en SLP de RYBREVANT®-CP en comparación con CP fue consistente en todos los subgrupos predefinidos analizados, que incluían el origen étnico, la edad, el sexo, los antecedentes de tabaquismo y el estado de las metástasis del SNC al inicio del estudio.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM con tratamiento previo



Datos de eficacia en las metástasis intracraneales

En el estudio MARIPOSA-2 eran elegibles para ser aleatorizados pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables. El tratamiento con RYBREVANT®-CP estuvo asociado a un aumento numérico de la TRO intracraneal (23,3 % en el caso de RYBREVANT®-CP frente a 16,7 % para CP, razón de posibilidades de 1,52; IC del 95 % (0,51, 4,50) y de la DR intracraneal (13,3 meses, IC del 95% (1,4, NE) en el grupo de RYBREVANT®-CP frente a 2,2 meses, IC del 95% (1,4, NE) en el grupo de CP). La mediana de seguimiento de RYBREVANT®-CP fue aproximadamente 18,6 meses.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones de inserción en el exón 20 no tratado previamente (PAPILLON)

PAPILLON es un estudio de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico que comparó el tratamiento con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed con la quimioterapia en solitario (carboplatino y pemetrexed) en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que presentaban mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR y no habían recibido tratamiento previo. Se analizaron localmente muestras de tejido tumoral (92,2 %) y/o plasma (7,8 %) de los 308 pacientes para determinar el estado de la mutación de inserción en el exón 20 del EGFR utilizando técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) en el 55,5 % de los pacientes y/o una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 44,5 % de los pacientes. También se realizaron análisis centralizados utilizando la prueba AmoyDx® LC10 para tejido, Thermo Fisher Oncomine Dx Target y Guardant 360® CDx para plasma.

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

Los pacientes con metástasis cerebrales en el periodo de selección eran candidatos para participar una vez que hubieran sido tratados, estuvieran clínicamente estables, fueran asintomáticos y hubieran dejado de recibir tratamiento con corticosteroides como mínimo 2 semanas antes de la aleatorización.

RYBREVANT® se administró por vía intravenosa a razón de 1.400 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 1.750 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 3 semanas con una dosis de 1 750 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 2.100 mg (para los 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 a un área bajo la curva de concentración-tiempo de 5 mg/mL por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas hasta un máximo de 12 semanas. Pemetrexed se administró por vía intravenosa en dosis de 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según estado funcional ECOG (0 o 1), y metástasis cerebrales previas (sí o no). Los pacientes aleatorizados al grupo de carboplatino y pemetrexed con progresión de la enfermedad confirmada podían cruzarse de grupo para recibir monoterapia con RYBREVANT®.

Se aleatorizó a un total de 308 pacientes (1:1) al grupo de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed (N = 153) o al grupo de carboplatino y pemetrexed (N = 155). La mediana de edad era de 62 (intervalo 27-92) años; el 39 % de los pacientes tenían ≥ 65 años, el 58 % eran mujeres, el 61 % eran asiáticos y el 36 % eran de raza blanca. El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 0 (35 %) o 1 (64 %); el 58 % no había fumado nunca; el 23 % tenía antecedentes de metástasis cerebrales y el 84 % tenía cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial.

La variable primaria para PAPILLON fue la SLP, según la evaluación RCIE. La mediana de seguimiento fue de 14,9 meses (intervalo 0,3 a 27,0).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 10

Tabla 10: Resultados de eficacia en PAPILLON

	RYBREVANT® + carboplatino+ pemetrexed (N = 153)	Carboplatino+ pemetrexed (N = 155)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a		
Número de acontecimientos	84 (55 %)	132 (85 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	11,4 (9,8, 13,7)	6,7 (5,6, 7,3)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,395 (0,29, 0,52); <i>p</i> < 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva^{a, b}		
TRO, % (IC del 95 %)	73 % (65 %, 80 %)	47 % (39 %, 56 %)
Razón de posibilidades (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	3,0 (1,8, 4,8); <i>p</i> < 0,0001	
Respuesta completa	3,9 %	0,7 %

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

Respuesta parcial	69 %	47 %
Supervivencia global (SG)^c		
Número de acontecimientos	40	52
Mediana de SG, meses (IC del 95 %)	NE (28,3, NE)	28,6 (24,4, NE)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,756 (0,50, 1,14); <i>p</i> = 0,1825	

IC = intervalo de confianza

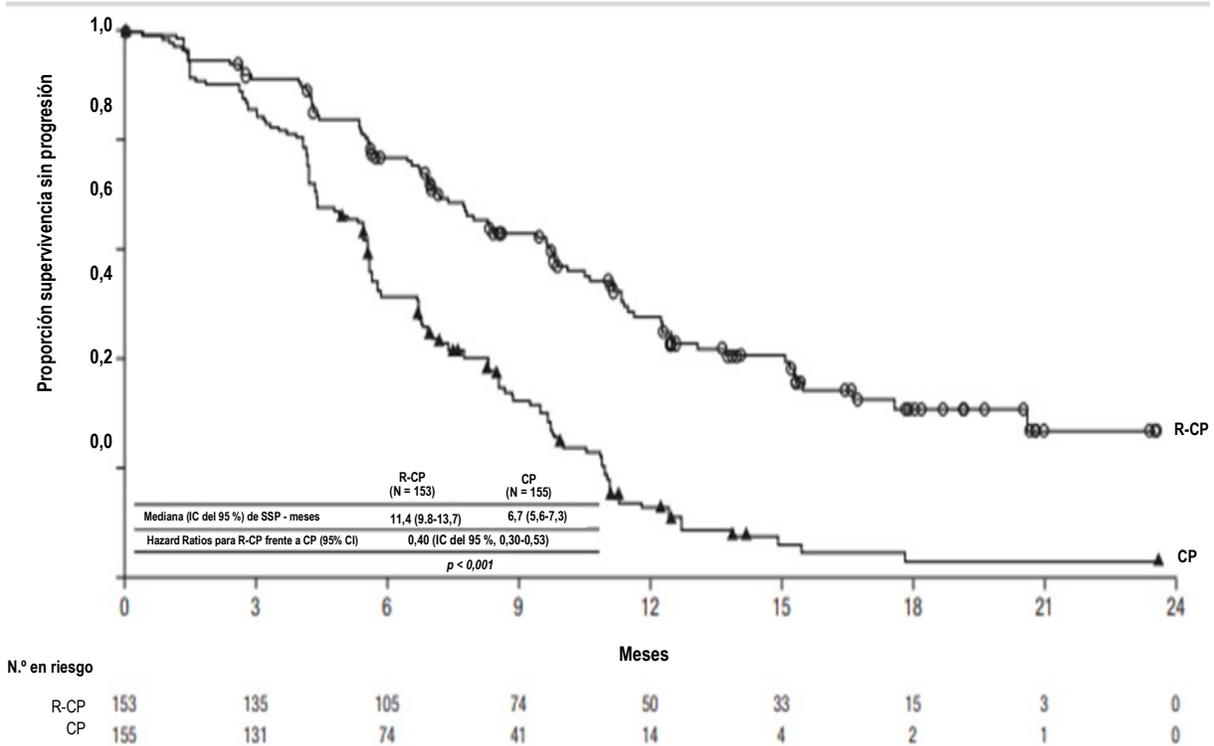
NE = no estimable

^a Revisión central ciego independiente (RCIE) según RECIST v1.1

^b Basada en la estimación de Kaplan-Meier.

^c Basada en los resultados de una SG actualizada con una mediana de seguimiento de 20,9 meses. El análisis de la SG no se ajustó para posibles efectos de confusión derivados del cruce de grupos (78 [50,3 %] pacientes del grupo de carboplatino + pemetrexed que recibieron tratamiento posterior con RYBREVANT® en monoterapia).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPNM sin tratamiento previo mediante evaluación RCIE



El beneficio de SLP de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed comparado con carboplatino y pemetrexed fue consistente en todos los subgrupos predefinidos de metástasis cerebrales a la inclusión en el estudio (sí o no), edad (< 65 o ≥ 65), sexo (hombre o mujer), raza (asiática o no asiática), peso (< 80 kg o ≥ 80 kg), estado funcional ECOG (0 o 1) y antecedentes de tabaquismo (sí o no).

Specialist: VSG

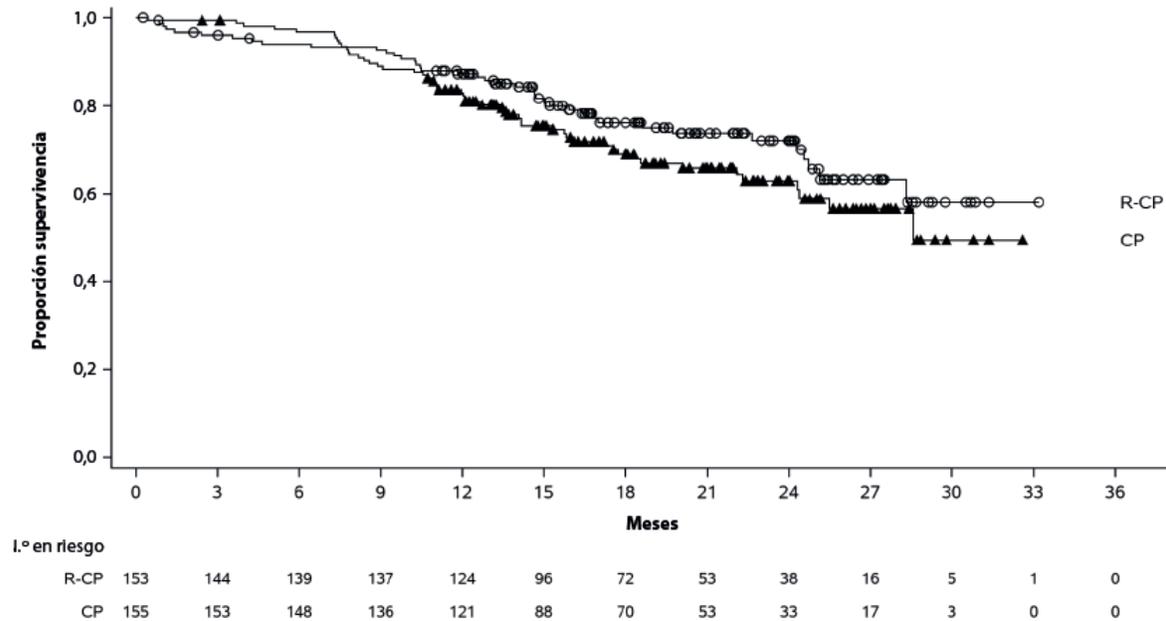
MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM sin tratamiento previo mediante evaluación RCIE



Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones de inserción en el exón 20 tratado previamente (CHRYSALIS)

CHRYSALIS es un estudio multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes realizado para evaluar la seguridad y la eficacia de RYBREVANT® en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. Se evaluó la eficacia en 114 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que presentaban mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, cuya enfermedad había progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino, y que tenían una mediana de seguimiento de 12,5 meses. Se analizaron localmente muestras de tejido tumoral (93 %) y/o plasma (10 %) de todos los pacientes para determinar el estado de la mutación de inserción en el exón 20 del EGFR, utilizando una técnica de secuenciación de nueva generación (NGS) en el 46 % de los pacientes y/o una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 41 % de los pacientes; en el 4 % de los pacientes no se especificaron los métodos de detección. Pacientes con metástasis cerebrales no tratadas o con historia de EPI necesitando tratamiento prolongado con esteroides u otros agentes inmunosupresivos en los últimos 2 años no fueron elegibles para el estudio. RYBREVANT® se administró por vía intravenosa a razón de 1.050 mg para los pacientes < 80 kg o de 1.400 mg para los pacientes ≥ 80 kg una vez por semana durante 4 semanas, y luego cada 2 semanas a partir de la semana 5 hasta la pérdida del beneficio clínico o toxicidad inaceptable. La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador, definida como respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) según RECIST v1.1. Además, la

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

variable primaria fue evaluada mediante una revisión central ciego independiente (RCIE). Las variables secundarias de la eficacia incluían la duración de la respuesta (DR).

La mediana de edad era de 62 años (intervalo: 36-84) años, con un 41 % de los pacientes ≥ 65 años; el 61 % eran mujeres; y el 52 % eran asiáticos y el 37 % eran de raza blanca. La mediana del número de tratamientos anteriores era 2 (intervalo: 1 a 7 tratamientos). En el momento de referencia, el 29 % tenía un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 y el 70 % tenía un estado funcional del ECOG de 1; el 57 % no había fumado nunca; el 100 % tenía cáncer en estadio IV; y el 25 % había recibido tratamiento previo para metástasis cerebrales. Se observaron inserciones en el exón 20 en 8 residuos diferentes; los residuos más frecuentes fueron A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) y N771 (11 %).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados de eficacia en CHRYSALIS

	Evaluación del investigador (N = 114)
Tasa de respuesta global^{a,b} (IC del 95 %)	37 % (28 %, 46 %)
Respuesta completa	0 %
Respuesta parcial	37 %
Duración de la respuesta	
Mediana ^c (IC del 95 %), meses	12,5 (6,5, 16,1)
Pacientes con DR ≥ 6 meses	64 %

IC = Intervalo de confianza

^a Respuesta confirmada

^b Los resultados de la TRG y la DR según la evaluación del investigador coincidieron con los de la evaluación de la RCIE; la TRG según la evaluación de la RCIE fue del 43 % (34 %, 53 %), con una tasa de RC del 3 % y una tasa de RP del 40 %; la mediana de la DR según la evaluación de la RCIE fue de 10,8 meses (IC del 95 %: 6,9, 15,0), y los pacientes con una DR ≥ 6 meses según la evaluación de la RCIE fueron el 55 %.

^c Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

Se observó actividad antitumoral en los subtipos de mutaciones estudiadas.

Personas de edad avanzada

No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia entre los pacientes que tenían ≥ 65 años y los que tenían < 65 años.

Propiedades farmacocinéticas

Según los datos relacionados con la administración de RYBREVANT® en monoterapia, el área bajo la curva de concentración-tiempo ($AUC_{1 \text{ semana}}$) de amivantamab aumenta proporcionalmente en un intervalo de dosis de 350 a 1.750 mg.

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

Según las simulaciones del modelo de farmacocinética poblacional, el $AUC_{1 \text{ semana}}$ fue aproximadamente 2,8 veces mayor después de la quinta dosis para la pauta de administración cada 2 semanas y 2,6 veces mayor tras la cuarta dosis para la pauta de administración cada 3 semanas. Las concentraciones en equilibrio de amivantamab se alcanzaron en la semana 13 tanto para la pauta de administración cada 3 semanas como para la pauta de administración cada 2 semanas y la acumulación sistémica fue de 1,9 veces.

Distribución

Según las estimaciones de parámetros PK individuales de amivantamab en análisis de PK poblacional, la media geométrica (CV %) del volumen total de distribución es de 5,12 l (27,8 %) tras la administración de la dosis recomendada de RYBREVANT®.

Eliminación

Según las estimaciones de parámetros PK individuales de amivantamab en análisis de PK poblacional, la media geométrica (CV %) del aclaramiento lineal (CL) y la semivida terminal asociada al aclaramiento lineal son de 0,266 l/día (30,4 %) y 13,7 días (31,9 %) respectivamente.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de amivantamab en función de la edad (21-88 años).

Insuficiencia renal

No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de amivantamab en pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \leq$ aclaramiento de creatinina $[CrCl] < 90$ mL/minuto), moderada ($29 \leq CrCl < 60$ mL/minuto) o grave ($15 \leq CrCl < 29$ mL/minuto). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son limitados ($n = 1$), pero no existen pruebas que indiquen que se precise un ajuste de la dosis para estos pacientes. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave ($15 \leq CrCl < 29$ mL/minuto) sobre la farmacocinética de amivantamab.

Insuficiencia hepática

Es poco probable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto sobre la eliminación de amivantamab, ya que las moléculas basadas en IgG1, como amivantamab, no se metabolizan a través de las vías hepáticas.

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de amivantamab en función de la insuficiencia hepática leve [(bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN) o (LSN $<$ bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN)] o moderada ($1,5 \times$ LSN $<$ bilirrubina total $\leq 3 \times$ LSN y cualquier AST). Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada son

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

limitados (n = 1), pero no existen pruebas que indiquen que se precise un ajuste de la dosis para estos pacientes. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de RYBREVANT® en pacientes pediátricos.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios en animales para establecer el potencial carcinogénico de amivantamab. Los estudios rutinarios de genotoxicidad y carcinogenicidad no suelen ser aplicables a los productos farmacéuticos biológicos, ya que las proteínas grandes no pueden difundirse por las células y no pueden interactuar con el ADN o con el material cromosómico.

Toxicología reproductiva

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos sobre la reproducción y el desarrollo fetal; sin embargo, basándose en su mecanismo de acción, amivantamab puede causar daño fetal o anomalías en el desarrollo. Tal y como se recoge en la literatura, la reducción, eliminación o interrupción de la señalización del EGFR embrionario o materno puede impedir la implantación, causar la pérdida embrionaria durante varias etapas de la gestación (a través de los efectos sobre el desarrollo de la placenta), causar anomalías en el desarrollo de múltiples órganos o la muerte temprana en los fetos supervivientes. Del mismo modo, la inactivación de MET o de su ligando, el factor de crecimiento de hepatocitos (FCH), fue letal para el embrión debido a defectos graves en el desarrollo de la placenta, y los fetos mostraron defectos en el desarrollo muscular de múltiples 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.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

CONSERVACIÓN

Almacenar entre 2°C y 8°C en envase original protegido de la luz. No congelar.

Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante 10 horas a una temperatura

Specialist: VSG

MAF revision: MB

QC: AM

HA approval date: 20-May-25

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

de 15 °C a 25 °C con luz ambiente. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución evite el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

PRESENTACIÓN

RYBREVANT® (amivantamab) se encuentra disponible en un frasco ampolla de uso único de 7 mL conteniendo 350 mg (50 mg/mL) de amivantamab. Envase de 1 frasco ampolla.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Prepare la solución para perfusión intravenosa utilizando una técnica aséptica como sigue:

Preparación

- Determine la dosis necesaria y el número de frascos ampollas de RYBREVANT® necesarios en función del peso del paciente en el momento de referencia (ver “Posología y Forma de Administración”). Cada frasco ampolla contiene 350 mg de amivantamab.
- Para la administración cada 2 semanas, los pacientes < 80 kg reciben 1.050 mg y los pacientes ≥ 80 kg reciben 1.400 mg una vez a la semana para un total de 4 dosis, luego cada 2 semanas a partir de la semana 5.
- Para la administración cada 3 semanas, los pacientes < 80 kg reciben 1.400 mg una vez a la semana para un total de 4 dosis, luego 1.750 mg cada 3 semanas a partir de la semana 7, y los pacientes ≥ 80 kg reciben 1.750 mg una vez a la semana para un total de 4 dosis, luego 2.100 mg cada 3 semanas a partir de la semana 7.
- Compruebe que la solución de RYBREVANT® es de incolora a color amarillo pálido. No utilizar si hay decoloración o partículas visibles.
- Extraiga y deseche un volumen de solución de glucosa al 5 % o de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9 %) de la bolsa de perfusión de 250 mL que sea igual al volumen requerido de solución de RYBREVANT® que se va a añadir (deseche 7 mL de diluyente de la bolsa de perfusión para cada frasco ampolla). Las bolsas de perfusión deben ser de policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o una mezcla de poliolefinas (PP+PE).
- Extraiga 7 mL de RYBREVANT® de cada frasco ampolla necesario y añádalo a la bolsa de perfusión. Cada frasco ampolla contiene un sobrellenado de 0,5 mL para garantizar un volumen extraíble suficiente. El volumen final en la bolsa de perfusión debe ser de 250 mL. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el frasco ampolla.
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.

- Inspeccione visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No utilizar si se observa decoloración o partículas visibles.

Administración

- Administre la solución diluida mediante perfusión intravenosa utilizando un equipo de perfusión dotado de un regulador de flujo y con un filtro de polietersulfona (PES) en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro 0,22 o bien 0,2 micrómetros). Los equipos de perfusión intravenosa deben ser de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- El equipo de perfusión con filtro se debe purgar con una solución de glucosa al 5 % o con una solución salina al 0,9 % antes del inicio de cada perfusión de RYBREVANT®.
- No perfundir RYBREVANT® simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros fármacos.
- La solución diluida debe administrarse en un plazo de 10 horas (incluido el tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (de 15 °C a 25 °C) y con luz ambiente.
- Debido a la frecuencia de las RRP en la primera dosis, amivantamab se debe perfundir por vía intravenosa periférica en la Semana 1 y en la Semana 2; la perfusión por vía venosa central puede administrarse en las semanas siguientes cuando el riesgo de RRP sea menor. Ver las velocidades de perfusión en la “Posología y Forma de Administración” .

Eliminación

Este medicamento es de un solo uso y la eliminación del medicamento no utilizado que no se administre en el plazo de 10 horas se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Johnson & Johnson de Chile S.A., Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes. Santiago, Chile.

Distribuido por: Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Chile.

Venta bajo receta simple

Registro I.S.P. N°: B-3085

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: InfocenterCL@its.jnj.com

Por teléfono: 800-835-161

www.janssen.com

® Marca registrada

© Johnson & Johnson y sus afiliados (2024)

Specialist: VSG

HA approval date: 20-May-25

MAF revision: MB

QC: AM

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es

Fecha de última revisión: Basado en EMA, agosto 2024.

Specialist: VSG

HA approval date: 20-May-25

MAF revision: MB

QC: AM

CL_AMIV_INJ_PI_EUPI Aug-24_V3.0+D_es