

FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO

RYBREVANT® 350mg/7mL
Amivantamab
Concentrado para solución para perfusión
Vía Intravenosa

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de una sola dosis por 7mL contiene:
Amivantamab.....350mg
Excipientes csp

Para la lista completa de excipientes ver la sección *Lista de excipientes*.

INDICACIONES Y USO

Tratamiento de primera línea del NSCLC con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21

RYBREVANT®, en combinación con lazertinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) [ver sección *Posología y forma de administración (Selección de pacientes)*].

NSCLC previamente tratado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21

RYBREVANT®, en combinación con carboplatino y pemetrexed, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21, cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR [ver sección *Posología y forma de administración (Selección de pacientes)*].

Tratamiento de primera línea del NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR

RYBREVANT®, en combinación con carboplatino y pemetrexed, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR [ver sección *Posología y forma de administración (Selección de pacientes)*].

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

NSCLC previamente tratado con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR

RYBREVANT® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR [ver sección *Posología y forma de administración (Selección de pacientes)*], cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Información importante sobre la posología

- Administrar los medicamentos previos antes de cada perfusión de RYBREVANT® según lo recomendado [ver sección *Posología y administración (Medicamentos previos recomendados)*].
- Administrar RYBREVANT® diluido por vía intravenosa de acuerdo con las velocidades de perfusión de las Tablas 8 y 9, con la dosis inicial como una perfusión dividida el día 1 y 2 en la semana 1 [ver sección *Posología y administración (Administración)*].
- Administrar RYBREVANT® por vía periférica durante el día 1 y 2 de la semana 1, la semana 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión [ver sección *Posología y administración (Administración)*].
- Cuando se administre RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed, infunda pemetrexed primero, carboplatino en segundo lugar y RYBREVANT® al final [ver sección *Posología y administración (Administración)*].
- Cuando se administre RYBREVANT® en combinación con lazertinib, administrar lazertinib por vía oral en cualquier momento antes de la perfusión de RYBREVANT® [ver sección *Posología y administración (Administración)*].
- Cuando se administre RYBREVANT® en combinación con lazertinib, administrar profilaxis anticoagulante para prevenir eventos tromboembólicos venosos (VTE, por sus siglas en inglés) durante los primeros cuatro meses de tratamiento [ver sección *Posología y administración (Dosis recomendada de RYBREVANT® en combinación con lazertinib o RYBREVANT® como monoterapia – Dosis cada 2 semanas)*].

Selección de pacientes

Seleccionar a los pacientes con RYBREVANT® basado en la presencia de una mutación.

Tabla 1: Selección de pacientes

Indicación	Régimen de tratamiento	Fuente para pruebas
Tratamiento de primera línea del NSCLC con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 [ver sección <i>Indicaciones y uso (Tratamiento de primera línea del NSCLC con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21)</i>]	RYBREVANT® en combinación con lazertinib	• Muestras de tumor o plasma. • Las pruebas se pueden realizar en cualquier momento desde el diagnóstico inicial. • No es necesario repetir la prueba una vez que se haya establecido el estado de mutación del EGFR.
NSCLC previamente tratado localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 (enfermedad progresiva con un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR) [ver sección <i>Indicaciones y uso (NSCLC previamente tratado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21)</i>]	RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed	
Tratamiento de primera línea del NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR [ver sección <i>Indicaciones y uso (Tratamiento de primera línea del NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR)</i>]	RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed	
NSCLC previamente tratado con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR [ver sección <i>Indicaciones y uso (NSCLC previamente tratado con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR)</i>]	RYBREVANT® como monoterapia	

Dosis recomendada de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de NSCLC – Dosis cada 3 semanas

Las dosis recomendadas de RYBREVANT®, administrado en combinación con carboplatino y pemetrexed, basado en el peso corporal basal, se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis recomendada de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed

Peso corporal en el estado basal ^a	Dosis recomendada	Esquema de dosificación
Menos de 80 kg	1400 mg	Semanal (un total de 4 dosis) desde la semana 1 a la 4 - Semana 1: perfusión dividida el día 1 y 2 - Semana 2 a 4: perfusión el día 1 - Semana 5 a 6 - sin dosis
	1750 mg	Cada 3 semanas a partir de la semana 7 en adelante
Mayor o igual a 80 kg	1750 mg	Semanal (un total de 4 dosis) desde la semana 1 a la 4 - Semana 1: perfusión dividida el día 1 y 2 - Semana 2 a 4: perfusión el día 1 - Semana 5 a 6 - sin dosis
	2100 mg	Cada 3 semanas a partir de la semana 7 en adelante

^a No se requieren ajustes de dosis para cambios posteriores de peso corporal.

El orden de administración y el régimen recomendados para RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed se proporcionan en la Tabla 3.

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

RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed		
<u>Administrar el régimen en el siguiente orden:</u> pemetrexed primero, carboplatino segundo y RYBREVANT® al final.		
Fármaco	Dosis	Duración/Momento de tratamiento
Pemetrexed	Pemetrexed 500 mg/m ² por vía intravenosa Consulte la ficha técnica completa de pemetrexed para obtener información completa.	Cada 3 semanas, continuar hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable.
Carboplatino	Carboplatino AUC 5 por vía intravenosa Consulte la ficha técnica completa de carboplatino para obtener información completa.	Cada 3 semanas por hasta 12 semanas.
RYBREVANT®	RYBREVANT® por vía intravenosa Ver Tabla 2.	Cada 3 semanas, continuar hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada de RYBREVANT® en combinación con lazertinib o RYBREVANT® como monoterapia – Dosis cada 2 semanas

Las dosis recomendadas de RYBREVANT® en combinación con lazertinib o RYBREVANT® como monoterapia, según el peso corporal basal, se proporcionan en la Tabla 4. Administrar RYBREVANT® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 4: Esquema de dosificación recomendado para RYBREVANT® en combinación con lazertinib o RYBREVANT® como monoterapia

Peso corporal en el estado basal ^a	Dosis recomendada	Esquema de dosificación
Menos de 80 kg	1050 mg	Semanal (un total de 5 dosis) desde la semana 1 a la 5 - Semana 1: perfusión dividida el día 1 y 2 - Semana 2 a 5: perfusión el día 1 - Semana 6 - sin dosis Cada 2 semanas a partir de la semana 7 en adelante
Mayor o igual a 80 kg	1400 mg	Semanal (un total de 5 dosis) desde la semana 1 a la 5 - Semana 1: perfusión dividida el día 1 y 2 - Semana 2 a 5: perfusión el día 1 - Semana 6 - sin dosis Cada 2 semanas a partir de la semana 7 en adelante

^a No se requieren ajustes de dosis para cambios posteriores de peso corporal.

RYBREVANT® en combinación con lazertinib

Orden de administración

Cuando se administra en combinación con lazertinib, administrar RYBREVANT® en cualquier momento después de lazertinib cuando se administra el mismo día. Consultar la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre la dosis recomendada de lazertinib. Administrar RYBREVANT® en combinación con lazertinib hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Medicamentos concomitantes

Al iniciar el tratamiento con RYBREVANT® en combinación con lazertinib, administrar profilaxis anticoagulante para prevenir eventos tromboembólicos venosos (VTE) durante los primeros cuatro meses de tratamiento [ver sección *Advertencias y precauciones (Eventos tromboembólicos venosos (VTE) con el uso concomitante de RYBREVANT® y lazertinib)*]. Si no hay signos o síntomas de TEV durante los primeros cuatro meses de tratamiento, considere la interrupción de la profilaxis anticoagulante a criterio del proveedor de atención médica. Consulte la información de prescripción de lazertinib para obtener información sobre los medicamentos concomitantes.

Al iniciar el tratamiento con RYBREVANT® en combinación con lazertinib, administrar una crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol, sin etanol) y recomendar a los pacientes que limiten la exposición al sol durante 2 meses y durante los 2 meses posteriores al tratamiento, el uso de ropa protectora y protector solar UVA/UVB de amplio espectro para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas [ver sección *Advertencias y precauciones (Reacciones adversas dermatológicas)*]. Considerar la posibilidad de adoptar medidas profilácticas (por ejemplo, usar antibióticos orales) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Consultar la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre los medicamentos concomitantes.

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Medicamentos previos recomendados

Antes de la perfusión inicial de RYBREVANT® (Semana 1, Días 1 y 2), administrar los medicamentos previos, como se describe en la Tabla 5, para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión: [ver sección Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas a la perfusión)].

Se requiere la administración de glucocorticoides solo para la dosis de la Semana 1, los Días 1 y 2 y al reiniciar después de interrupciones prolongadas de la dosis, luego según sea necesario para perfusiones posteriores (ver Tabla 5). Administrar antihistamínicos y antipiréticos antes de todas las perfusiones.

Tabla 5: Medicamentos previos

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

Modificaciones de la posología debido a reacciones adversas

Las reducciones de la dosis recomendadas debido a reacciones adversas para RYBREVANT® se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6: Reducciones debido a reacciones adversas por RYBREVANT®

Dosis a la que se produjo la reacción adversa	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis	Tercera reducción de la dosis
1050 mg	700 mg	350 mg	Suspender RYBREVANT®
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

Las modificaciones de la posología recomendadas y el manejo de las reacciones adversas de RYBREVANT® se proporcionan en la Tabla 7.

Tabla 7: Modificaciones de la posología de RYBREVANT® recomendadas debido a reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificaciones de la posología
Reacciones relacionadas con la perfusión (IRR, por sus siglas en inglés) [ver sección Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas con la perfusión)]	Grado 1 a 2	- Interrumpir la perfusión de RYBREVANT® si se sospecha de IRR y monitorear al paciente hasta que se resuelvan los síntomas de la reacción. - Reanudar la perfusión al 50% de la velocidad de perfusión a la que se produjo la reacción. - Si no hay síntomas adicionales después de 30 minutos, la velocidad de perfusión puede aumentarse de manera escalonada (ver Tabla 8 y 9). - Incluir corticosteroides con medicamentos previos para las dosis subsecuentes (ver Tabla 5).
	Grado 3	- Interrumpir la perfusión de RYBREVANT® y administrar medicamentos de soporte. Monitorear al paciente hasta que se resuelvan los síntomas de la reacción. - Reanudar la perfusión al 50% de la velocidad de perfusión a la que se produjo la reacción. - Si no hay síntomas adicionales después de 30 minutos, la velocidad de perfusión puede aumentar de manera escalonada (ver Tabla 8 y 9). - Incluir corticosteroides con medicamentos previos para la dosis subsecuente (ver Tabla 5). Para Grado 3 recurrente, suspender permanentemente RYBREVANT®.
	Grado 4	Suspender permanentemente RYBREVANT®.
Enfermedad de pulmón intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/neumonitis [ver sección Advertencias y precauciones (Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis)]	Cualquier grado	- Suspender RYBREVANT® si se sospecha de ILD/neumonitis. - Suspender permanentemente RYBREVANT® si se confirma ILD/neumonitis.
Eventos tromboembólicos venosos (VTE) [Se aplica a la combinación con lazertinib, ver sección Advertencias y precauciones (Eventos tromboembólicos venosos (VTE) con el uso concomitante de RYBREVANT® y lazertinib)]	Grado 2 a 3	- Suspender RYBREVANT® y lazertinib. - Administrar tratamiento anticoagulante según esté indicado clínicamente. - Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, reanudar RYBREVANT® y lazertinib en el mismo nivel de dosis, a criterio del médico.
	Grado 4 o grado 2 o 3 recurrente a pesar del nivel terapéutico de anticoagulación	- Suspender lazertinib y discontinuar permanentemente RYBREVANT®. - Administrar tratamiento anticoagulante según esté clínicamente indicado. - Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, el tratamiento puede continuar con lazertinib en el mismo nivel de dosis a criterio del médico.

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Reacciones adversas dermatológicas (incluyendo dermatitis acneiforme, prurito, piel seca) [ver sección Advertencias y precauciones (Reacciones adversas dermatológicas)]	Grado 1 o Grado 2	• Iniciar cuidados de soporte. • Reevaluar después de 2 semanas; si el sarpullido no mejora, considerar la reducción de la dosis.
	Grado 3	• Suspender RYBREVANT® e iniciar cuidados de soporte. • Después de la recuperación a $\leq$ Grado 2, reanudar RYBREVANT® a una dosis reducida. • Si no hay una mejoría después de 2 semanas, suspender permanentemente el tratamiento.
	Grado 4	• Suspender permanentemente RYBREVANT®.
	Afecciones cutáneas graves con ampollas o exfoliación (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica) (TEN, por sus siglas en inglés)	• Suspender permanentemente RYBREVANT®.
Otras reacciones adversas [ver sección Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)]	Grado 3	• Suspender RYBREVANT® hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1 o la basal. • Reanudar a la misma dosis si se produce la recuperación en una semana. • Reanudar a una dosis reducida si la recuperación se produce después de 1 semana, pero antes de 4 semanas. • Suspender permanentemente si la recuperación no se produce en 4 semanas.
	Grado 4	• Suspender RYBREVANT® hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1 o la basal. • Reanudar a una dosis reducida si la recuperación se produce en 4 semanas. • Suspender permanentemente si la recuperación no se produce en cuatro semanas. • Suspender permanentemente para reacciones recurrentes de Grado 4.

Modificaciones de dosis recomendadas debido a reacciones adversas de RYBREVANT® en combinación con lazertinib

Al administrar RYBREVANT® en combinación con lazertinib, si se produce una reacción adversa que requiera una reducción de la dosis después de suspender el tratamiento y evidenciar su resolución, primero reducir la dosis de RYBREVANT®.

Consultar la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre las modificaciones de la dosis de lazertinib.

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Modificaciones de dosis recomendadas debido a reacciones adversas de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed.

Al administrar RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed, modificar la dosis de uno o más medicamentos. Suspender o discontinuar RYBREVANT como se muestra en la Tabla 7. Consultar la ficha técnica de carboplatino y pemetrexed para obtener información adicional sobre modificaciones de dosis.

Preparación

Diluir y preparar RYBREVANT® para perfusión intravenosa antes de la administración.

- Verificar que la solución de RYBREVANT® sea de incolora a color amarillo pálido. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar materia particulada y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilizar si se observa decoloración o partículas visibles.
- Determinar la dosis requerida y el número de viales de RYBREVANT® necesarios basado en el peso basal del paciente [ver sección *Posología y administración (Dosis recomendada)*]. Cada vial de RYBREVANT® contiene 350 mg de amivantamab-vmjw.
- Extraer y después desechar un volumen de dextrosa al 5% para inyección o cloruro de sodio al 0.9% para inyección de una bolsa de perfusión de 250 mL igual al volumen de RYBREVANT® que se agregará (es decir, desechar 7 mL de diluyente de la bolsa de perfusión por cada vial de RYBREVANT®). Solamente utilizar bolsas de perfusión hechas de policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefina (PP+PE).
- Extraer 7 mL de RYBREVANT® de cada vial y agregarlos a la bolsa de perfusión. El volumen final en la bolsa de perfusión debe ser de 250 mL. Desechar cualquier porción restante dejada en el vial.
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución. No agitar.
- Las soluciones diluidas se deben administrar dentro de las primeras 10 horas (incluyendo el tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C).

Administración

- Administrar la solución diluida de RYBREVANT® [ver sección *Posología y administración (Preparación)*] mediante una perfusión intravenosa utilizando un equipo de perfusión ajustado con un regulador de flujo y con un filtro de polietersulfona (PES) de baja unión a proteínas, en línea, estéril, no pirogénico (tamaño de poro de 0.2 micrómetros).
- Los equipos de administración deben estar hechos ya sea de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP, o PE.

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

- El equipo de administración con filtro se debe lavar con dextrosa al 5 % para inyección o cloruro de sodio al 0.9 % para inyección antes del inicio de cada perfusión de RYBREVANT®.
- No perfusionar RYBREVANT® simultáneamente en la misma línea intravenosa con otros agentes.

RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed

- Administrar RYBREVANT® en combinación con perfusiones de carboplatino y pemetrexed cada 3 semanas por vía intravenosa hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable según las velocidades de perfusión de la Tabla 8.
- Administrar RYBREVANT® a través de una vía periférica en la semana 1 y la semana 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión durante el tratamiento inicial [ver sección *Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas con la perfusión)*]
- RYBREVANT® se puede administrar por vía central durante las semanas siguientes.
- Para la perfusión inicial, preparar RYBREVANT® lo más cerca posible del momento de administración para permitir la posibilidad de extender el tiempo de perfusión en caso de una reacción relacionada con la perfusión.
- Administrar primero la perfusión de pemetrexed, luego la perfusión de carboplatino y al final la perfusión de RYBREVANT.

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

Peso corporal menor a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 mL)	Velocidad de perfusión inicial (mL/hr)	Velocidad de perfusión subsecuente [†] (mL/hr)
Semana 1 (Perfusión de dosis dividida)			
Semana 1 Día 1	350 mg	50	75
Semana 1 Día 2	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 cada 3 semanas a partir de entonces	1750 mg	125	
Peso corporal mayor o igual 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 mL)	Velocidad de perfusión inicial (mL/hr)	Velocidad de perfusión subsecuente (mL/hr)
Semana 1 (Perfusión de dosis dividida)			
Semana 1 Día 1	350 mg	50	75
Semana 1 Día 2	1400 mg	25	50

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Semana 2	1750 mg	65
Semana 3	1750 mg	85
Semana 4	1750 mg	125
Semana 5 y 6	Sin dosis	
Semana 7 y cada 3 semanas a partir de entonces	2100 mg	125

† En ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión, aumentar la velocidad de perfusión inicial a la velocidad de perfusión subsecuente después de 2 horas basado en la tolerancia del paciente. El tiempo total de perfusión es de aproximadamente 4 a 6 horas para el día 1 y de 6 a 8 horas para el día 2. El tiempo de perfusión subsecuente es de aproximadamente 2 horas.

RYBREVANT® en combinación con lazertinib o RYBREVANT® como monoterapia

- Administrar RYBREVANT® como monoterapia en perfusión cada 2 semanas por vía intravenosa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable según las velocidades de perfusión en Tabla 9.
- Administrar RYBREVANT® a través de una vía periférica en la semana 1 y la semana 2, para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión durante el tratamiento inicial [ver sección *Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas con la perfusión)*].
- RYBREVANT® se puede administrar a través de una vía central durante las semanas posteriores.
- Para la perfusión inicial, preparar RYBREVANT® lo más cerca posible del momento de administración para permitir la posibilidad de un tiempo de perfusión prolongada en caso de una reacción relacionada con la perfusión.
- Cuando se administra en combinación con lazertinib, administrar RYBREVANT® en cualquier momento después de lazertinib cuando se administra el mismo día.

Tabla 9: Velocidades de perfusión de RYBREVANT® en combinación con lazertinib o RYBREVANT® como monoterapia

Peso corporal menor a 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 mL)	Velocidad de perfusión inicial (mL/hr)	Velocidad de perfusión subsecuente† (mL/hr)
Semana 1 (Perfusión de dosis dividida)			
Semana 1 Día 1	350 mg	50	75
Semana 1 Día 2	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 posteriormente cada 2 semanas	1050 mg	125	
Peso corporal mayor o igual 80 kg			
Semana	Dosis (por bolsa de 250 mL)	Velocidad de perfusión inicial (mL/hr)	Velocidad de perfusión subsecuente† (mL/hr)
Semana 1 (Perfusión de dosis dividida)			
Semana 1 Día 1	350 mg	50	75
Semana 1 Día 2	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 posteriormente cada 2 semanas	1400 mg	125	

† En ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión, aumentar la velocidad de perfusión inicial a la velocidad de perfusión subsecuente después de 2 horas basado en la tolerancia del paciente. El tiempo total de perfusión es aproximadamente 4 a 6 horas para el día 1 y de 6 a 8 horas para el día 2. El tiempo de perfusión subsecuente es de aproximadamente 2 horas.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones relacionadas con la perfusión

RYBREVANT® puede causar reacciones relacionadas con la perfusión (IRR); los signos y síntomas de IRR incluyen disnea, rubor, fiebre, escalofríos, náuseas, malestar en el pecho, hipotensión y vómito. La mediana del tiempo hasta la aparición de la IRR es de aproximadamente 1 hora.

RYBREVANT® con lazertinib

RYBREVANT® en combinación con lazertinib puede causar reacciones relacionadas con la perfusión. En MARIPOSA, [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], se produjeron IRRs en el 63 % de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con lazertinib, incluyendo casos de grado 3 en el 5% y de grado 4 en el 1% de los pacientes. La incidencia de las modificaciones de la perfusión debido a IRR fue 54 %, y las RRI que llevaron a la reducción de la dosis de RYBREVANT® se produjeron en el 0.7% de los pacientes. Las reacciones relacionadas con la perfusión que llevaron a la discontinuación permanente de RYBREVANT® se produjeron en el 4.5 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con lazertinib.

RYBREVANT® con carboplatino y pemetrexed

Basado en la seguridad de la población agrupada (*Experiencia en estudios clínicos*), se produjeron IRR en el 50 % de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed, incluyendo reacciones adversas de grado 3 (3.2 %). La incidencia de modificaciones de la perfusión debido a las IRR fue 46 % y el 2.8 % de los pacientes discontinuaron permanentemente RYBREVANT® debido a IRR.

RYBREVANT como monoterapia

En CHRYSALIS [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], las IRR se presentan en 66% de los pacientes tratados con RYBREVANT® como monoterapia. Entre los pacientes que recibieron el tratamiento en la semana 1 día 1, 65% experimentaron una IRR, mientras que la incidencia de IRR fue de 3.4% con la perfusión en el día 2, 0.4% con la perfusión en la semana 2 y acumulativamente 1.1% con las perfusiones subsecuentes. De las IRR notificadas, 97% fueron de grado 1-2, 2.2% fueron de grado 3 y 0.4% fueron de grado 4. La mediana del tiempo de inicio fue 1 hora (rango de 0.1 a 18 horas) después de comenzar la perfusión. La incidencia de las modificaciones de la perfusión debido a IRR fue de 62% y 1.3% de los pacientes que suspendieron permanentemente RYBREVANT® debido a IRR.

Medicar previamente con antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides e perfusionar RYBREVANT® según lo recomendado [ver sección *Posología y administración (Medicamentos previos recomendados)*]. Administrar RYBREVANT® mediante una línea periférica en la semana 1 y la semana 2 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión [ver sección *Posología y administración (Administración)*].

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Monitorear a los pacientes por cualquier signo y síntoma de reacciones por la perfusión durante la perfusión de RYBREVANT® en un entorno en el que estén disponibles medicamentos y equipo de reanimación cardiopulmonar. Interrumpir la perfusión si se sospecha de IRR. Reducir la velocidad de perfusión o suspender permanentemente RYBREVANT® basado en la gravedad [ver sección *Posología y administración (Modificaciones de la posología y reacciones adversas)*].

Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis

RYBREVANT® puede causar enfermedad de pulmón intersticial (ILD)/neumonitis.

RYBREVANT® con lazertinib

En MARIPOSA, [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], se produjo ILD/neumonitis en el 3.1% de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con lazertinib, incluyendo casos de grado 3 en el 1.0 % y de grado 4 en el 0.2% de los pacientes. Hubo un caso mortal de ILD/neumonitis y el 2.9% de los pacientes discontinuaron permanentemente RYBREVANT y lazertinib debido a ILD/neumonitis [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*].

RYBREVANT® con carboplatino y pemetrexed

Basado en la seguridad de la población agrupada [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], se produjo ILD/neumonitis en el 2.1% de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed con un 1.8% de pacientes que experimentaron EPI/neumonitis de grado 3. El 2.1% discontinuó RYBREVANT® debido a ILD/neumonitis.

RYBREVANT como monoterapia

En CHRYSALIS, [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], ILD/neumonitis se presentó en 3.3% de los pacientes tratados con RYBREVANT® como monoterapia, con 0.7% de los pacientes que experimentaron ILD/neumonitis Grado 3. Tres pacientes (1%) permanentemente discontinuaron RYBREVANT® debido a ILD/ neumonitis.

Monitorear a los pacientes en cuanto a nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas indicativos de ILD/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos, fiebre). Suspender inmediatamente RYBREVANT® en pacientes con sospecha de ILD/neumonitis y discontinuar permanentemente si se confirma ILD/neumonitis [ver sección *Posología y administración (Modificaciones de la posología y reacciones adversas)*].

Eventos tromboembólicos venosos (VTE) con el uso concomitante de RYBREVANT® y lazertinib

RYBREVANT® en combinación con lazertinib puede causar eventos tromboembólicos venosos (VTE) graves y mortales, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. La mayoría de estos eventos ocurrieron durante los primeros cuatro meses de terapia [ver sección Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)].

En MARIPOSA [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], se produjeron VTE en el 36% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con lazertinib, incluyendo casos de grado 3 en el 10% y de grado 4 en el 0.5% de los pacientes. Se produjeron VTE durante el estudio en el 1.2% de los pacientes (n=5) mientras recibían terapia anticoagulante. Hubo dos casos fatales de VTE (0.5%), el 9% de los pacientes tuvieron VTE que condujo a interrupciones de la dosis de RYBREVANT®, el 1% de los pacientes tuvieron VTE que condujo a reducciones de la dosis de RYBREVANT® y el 3.1% de los pacientes tuvieron VTE que condujo a la discontinuación permanente de RYBREVANT®. La mediana de tiempo hasta la aparición de VTE fue 84 días (rango: 6 a 777). Administrar anticoagulación profiláctica durante los primeros cuatro meses de tratamiento [ver sección *Posología y administración (Dosis recomendada de RYBREVANT® en combinación con lazertinib o RYBREVANT® como monoterapia – Dosis cada 2 semanas)*]. No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K. Monitorear los signos y síntomas de eventos de VTE y tratar según sea médicamente apropiado.

Suspender RYBREVANT® y lazertinib según la gravedad [ver sección *Posología y administración (Modificaciones de la posología debido a reacciones adversas)*]. Una vez que se haya iniciado el tratamiento anticoagulante, reanudar RYBREVANT® y lazertinib en el mismo nivel de dosis a criterio del médico [ver sección *Posología y administración (Modificaciones de la posología debido a reacciones adversas)*]. En el caso de recurrencia de VTE a pesar de la anticoagulación terapéutica, discontinuar permanentemente RYBREVANT®. El tratamiento puede continuar con lazertinib en el mismo nivel de dosis a criterio del médico [ver sección *Posología y administración (Modificaciones de la posología debido a reacciones adversas)*]. Consultar la ficha técnica de lazertinib para conocer la modificación recomendada de la dosis de lazertinib.

Reacciones adversas dermatológicas

RYBREVANT® puede causar sarpullido incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (TEN), dermatitis acneiforme, prurito y piel seca.

RYBREVANT® con lazertinib

En MARIPOSA, [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], se produjo sarpullido en el 86% de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con lazertinib, incluyendo casos de grado 3 en el 26% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del sarpullido fue 14 días (rango: 1 a 556 días). El sarpullido que provocó interrupciones de la dosis de RYBREVANT® se produjo en el 37% de los pacientes, el sarpullido que provocó reducciones de la dosis de RYBREVANT® se produjo en el 23% de los pacientes y el sarpullido que provocó la discontinuación permanente de RYBREVANT® se produjo en el 5% de los pacientes.

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

RYBREVANT® con carboplatino y pemetrexed

Basado en la seguridad de la población agrupada [ver sección Reacciones adversas (*Experiencia en estudios clínicos*)], se produjo sarpullido en el 82 % de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed, incluyendo reacciones adversas de grado 3 (15%). Se produjo sarpullido que provocó reducciones de dosis en el 14% de los pacientes, y el 2.5% discontinuó permanentemente RYBREVANT® y el 3.1% discontinuó pemetrexed.

RYBREVANT® como monoterapia

En CHRYSALIS, [ver sección Reacciones adversas (*Experiencia en estudios clínicos*)], se presentó sarpullido en 74% de los pacientes tratados con RYBREVANT® como monoterapia, incluyendo sarpullido de grado 3 en 3.3% de los pacientes. La mediana del tiempo de inicio del sarpullido fue de 14 días (rango: 1 a 276 días). El sarpullido condujo a la reducción de la dosis en 5% de los pacientes y se suspendió permanentemente RYBREVANT® debido a sarpullido en 0.7% de los pacientes [ver sección las Reacciones Adversas (*Experiencia en estudios clínicos*)].

Se presentó necrólisis epidérmica tóxica (TEN) en un paciente (0.3%) tratado con RYBREVANT® como monoterapia.

Instruir a los pacientes que limiten su exposición al sol durante su tratamiento con RYBREVANT® y dos meses después. Aconsejar a los pacientes que usen ropa protectora y bloqueador solar UVA/UVB de amplio espectro. Se recomienda utilizar crema emoliente sin alcohol para la piel seca.

Al iniciar el tratamiento con RYBREVANT®, administrar una crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol, sin etanol) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Considerar medidas profilácticas (por ejemplo, uso de antibióticos orales) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Si se desarrollan reacciones en la piel, comenzar a utilizar corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales. Para las reacciones de grado 3, agregar esteroides orales y considerar consulta dermatológica. Referir de inmediato a los pacientes con sarpullido grave, aspecto o distribución atípica o falta de mejoría dentro de las primeras 2 semanas con un dermatólogo. Suspender, reducir la dosis o discontinuar permanentemente RYBREVANT® basado en la gravedad [ver sección Posología y administración (*Modificaciones de la posología y reacciones adversas*)].

Toxicidad ocular

RYBREVANT® puede causar toxicidad ocular incluyendo queratitis, blefaritis, síntomas de ojos secos, enrojecimiento conjuntival, visión borrosa, incapacidad visual, picazón ocular, prurito ocular y uveítis.

RYBREVANT® con lazertinib

En MARIPOSA [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], se produjo toxicidad ocular en el 16% de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con lazertinib, incluyendo toxicidad ocular de grado 3 o 4 en el 0.7 % de los pacientes. Suspender, reducir la dosis o discontinuar permanentemente RYBREVANT® y continuar con lazertinib según la gravedad [ver sección *Posología y administración (Dosis recomendada de RYBREVANT® en combinación con lazertinib o RYBREVANT® como monoterapia – Dosis cada 2 semanas)*].

RYBREVANT® con carboplatino y pemetrexed

Basado en la seguridad de la población agrupada [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*] se produjo toxicidad ocular en el 16% de los pacientes tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed. Todos los eventos fueron de grado 1 o 2.

RYBREVANT® como monoterapia

En CHRYSALIS [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*], la queratitis se presentó en 0.7% y la uveítis en 0.3% de los pacientes tratados con RYBREVANT®. Todos los eventos fueron de Grado 1-2.

Referir de inmediato a un oftalmólogo a los pacientes que se presenten síntomas oculares nuevos o si los síntomas oculares empeoran. Suspender, reducir la dosis o discontinuar permanentemente RYBREVANT® basado en la gravedad [ver sección *Posología y administración (Modificaciones de la posología y reacciones adversas)*].

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción y hallazgos en modelos animales, RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de otras moléculas inhibitoras del EGFR a animales preñados dio lugar a un aumento en la incidencia de discapacidad del desarrollo embriofetal, embrioletalidad y aborto. Informar a las mujeres en edad reproductiva del posible riesgo para el feto. Informar a las pacientes de sexo femenino en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y 3 meses después de la última dosis de RYBREVANT® [ver sección *Uso en poblaciones específicas (Embarazo, Mujeres y hombres en edad reproductiva)*].

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en otra parte de la ficha técnica:

- Reacción relacionada con la perfusión [ver sección Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas a la perfusión)].
- Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis [ver sección Advertencias y precauciones (Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis)].
- Eventos tromboembólicos venosos [ver sección Advertencias y precauciones (Eventos tromboembólicos venosos (VTE) con el uso concomitante de RYBREVANT® y lazertinib)].
- Reacciones adversas dermatológicas [ver sección Advertencias y precauciones (Reacciones adversas dermatológicas)].
- Toxicidad ocular [ver sección Advertencias y precauciones (Toxicidad ocular)].

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se han realizado bajo condiciones ampliamente diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

RYBREVANT® en combinación con lazertinib

Los datos descritos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a RYBREVANT® en combinación con lazertinib en el estudio MARIPOSA en 421 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico no tratado previamente cuyos tumores tienen deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 [ver sección Estudios clínicos (Tratamiento de primera línea del NSCLC con delección del exón 19 o mutación por sustitución L858R del exón 21 - MARIPOSA)]. Los pacientes recibieron RYBREVANT® por vía intravenosa a 1050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, posteriormente cada 2 semanas comenzando en la semana 5 en combinación con lazertinib, 240 mg por vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre 421 pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con lazertinib, el 73% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 59% estuvo expuesto durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la perfusión, edema, dolor musculoesquelético, estomatitis, VTE, parestesia, fatiga, diarrea, estreñimiento, COVID-19, piel seca, hemorragia, disminución del apetito, prurito, náuseas y toxicidad ocular. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥ 2 %) fueron disminución de la albúmina, aumento de ALT, disminución del sodio, disminución de la hemoglobina, aumento de AST, aumento de GGT y aumento de magnesio.

RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed

Los datos de seguridad de la población agrupada descritos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES también reflejan la exposición a RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en 281 pacientes en dos estudios:

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

- MARIPOSA-2 [ver sección *Estudios clínicos (Pacientes con NSCLC previamente tratados con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21-MARIPOSA-2)*] en 130 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico previamente tratado con delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con osimertinib.
- PAPILLON [ver sección *Estudios clínicos (Tratamiento de primera línea de NSCLC con mutaciones de inserción en el exón 20 - PAPILLON)*] en 151 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico previamente no tratado con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR.

Los pacientes recibieron RYBREVANT® por vía intravenosa 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) iniciando 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, hasta 12 semanas, y pemetrexed a 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre 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 seguridad de la población, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la perfusión, fatiga, náuseas, estomatitis, estreñimiento, edema, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, vómitos y COVID-19. Las anomalías 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 monoterapia

Los datos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES también reflejan la exposición a RYBREVANT® como monoterapia en CHRYSALIS [ver sección *Estudios clínicos (NSCLC previamente tratado con mutaciones de inserción del exón 20 – CHRYSALIS)*] en 302 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron RYBREVANT® en dosis de 1050 mg (para pacientes con peso corporal basal < 80 kg) o 1400 mg (para pacientes con peso corporal basal ≥ 80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, posteriormente cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los 302 pacientes que recibieron RYBREVANT® como monoterapia, el 36% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y 12% estuvieron expuestos durante más de un año. En la seguridad de la población, las reacciones adversas más comunes (≥ 20%) fueron sarpullido, reacción relacionada con la perfusión, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, edema, tos, fatiga, estomatitis, estreñimiento, vómito y prurito. Las anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 más comunes (≥ 2%) fueron aumento de gamma-glutamyl transferasa, disminución de sodio, disminución de potasio y aumento de fosfatasa alcalina.

Tratamiento de primera línea del NSCLC con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R del exón 21

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT® en combinación con lazertinib en 421 pacientes no tratados previamente con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores presentan deleciones del exón 19 del EGFR o mutación de sustitución L858R del exón 21 en MARIPOSA [ver sección Estudios clínicos (Tratamiento de primera línea de NSCLC con deleción del exón 19 o mutación por sustitución del exón 21 L858R - MARIPOSA)]. Los pacientes recibieron RYBREVANT® por vía intravenosa a 1050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, y posteriormente cada 2 semanas iniciando en la semana 5 en combinación con lazertinib, 240 mg por vía oral una vez al día. Entre los 421 pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con lazertinib, el 73% estuvo expuesto a RYBREVANT® durante ≥ 6 meses y el 59% estuvo expuesto a RYBREVANT® durante > 1 año.

La mediana de la edad de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con lazertinib fue 64 años (rango: 25 a 88); el 64% eran mujeres; el 59% eran asiáticas, el 38% eran blancas, el 1.7% eran indígenas estadounidenses o nativos de Alaska, el 0.7 % eran negras o afroamericanas, el 1% eran de raza desconocida u otras razas; y el 13% eran hispanas o latinas, el 67 % tenía un estado funcional (PS, por sus siglas en inglés) según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1, el 33% tenía un ECOG PS de 0, el 60% tenía deleciones del exón 19 del EGFR y el 40% tenía mutaciones de sustitución L858R del exón 21 del EGFR.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 49% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con lazertinib. Las reacciones adversas graves que se produjeron en ≥ 2% de los pacientes incluyeron VTE (11%), neumonía (4%), sarpullido e ILD/neumonitis (2.9% cada una), COVID-19 (2.4 %), derrame pleural y reacción relacionada con la perfusión (2.1% cada una). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 7% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con lazertinib debido a muerte no especificada de otra manera (1.2%); sepsis e insuficiencia respiratoria (1% cada una); neumonía, infarto de miocardio y muerte súbita (0.7% cada una); infarto cerebral, embolia pulmonar (PE, por sus siglas en inglés) e infección por COVID-19 (0.5% cada una); e ILD/neumonitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés) y paro cardiopulmonar (0.2% cada uno).

La discontinuación permanente de RYBREVANT® debido a una reacción adversa se produjo en el 34% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente del tratamiento en ≥ 1% de los pacientes incluyeron sarpullido, reacciones relacionadas con la perfusión, toxicidad en las uñas, VTE, ILD/neumonitis, neumonía, edema, hipoalbuminemia, fatiga, parestesia y disnea.

La interrupción de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa ocurrió en el 88% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en ≥ 5% de los pacientes fueron reacciones relacionadas con la perfusión, sarpullido, toxicidad en las uñas, COVID-19, VTE, aumento de ALT, edema e hipoalbuminemia.

Las reducciones de dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 46% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en ≥ 5% de los pacientes fueron sarpullido y toxicidad en las uñas.

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la perfusión, dolor musculoesquelético, estomatitis, edema, VTE, parestesia, fatiga, diarrea, estreñimiento, COVID-19, hemorragia, piel seca, disminución del apetito, prurito y náuseas. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron disminución de la albúmina, disminución del sodio, aumento de la ALT, disminución del potasio, disminución de la hemoglobina, aumento de la AST, aumento de la GGT y aumento del magnesio.

La Tabla 10 resume las reacciones adversas ($\geq 10\%$) en MARIPOSA.

Tabla 10: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con NSCLC con delección del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en MARIPOSA

Reacción adversa	RYBREVANT® en combinación con lazertinib (n=421)		Osimertinib (n=428)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido*	86	26	48	1.2
Toxicidad en las uñas*	71	11	34	0.7
Piel seca*	25	1	18	0.2
Prurito	24	0.5	17	0.2
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Reacción relacionada a la perfusión*	63	6	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	47	2.1	39	1.9
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis*	43	2.4	27	0.5
Diarrea*	31	2.6	45	0.9
Estreñimiento	29	0	13	0
Náuseas	21	1.2	14	0.2
Vómitos	12	0.5	5	0
Dolor abdominal*	11	0	10	0
Hemorroides	10	0.2	2.1	0.2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Edema*	43	2.6	8	0
Fatiga*	32	3.8	20	1.9
Pirexia	12	0	9	0
Trastornos vasculares				
Tromboembolismo venoso*	36	11	8	2.8
Hemorragia*	25	1	13	1.2
Trastornos del sistema nervioso				
Parestesia*	35	1.7	10	0.2
Mareo*	14	0	10	0
Cefalea*	13	0.2	13	0
Infecciones e Infestaciones				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
Conjuntivitis	11	0.2	1.6	0

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	24	1	18	1.4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.				
Tos*	19	0	23	0
Disnea*	14	1.7	17	3.5
Trastornos oculares				
Toxicidad ocular*	16	0.7	7	0
Desórdenes psiquiátricos				
Insomnio	10	0	11	0

* Términos agrupados

+ Aplicable únicamente a RYBREVANT®

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con lazertinib incluyendo ILD/neumonitis (3.1%).

La Tabla 11 resume las anomalías de laboratorio en MARIPOSA.

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio seleccionadas (≥ 20%) que empeoraron con respecto al valor basal en pacientes con NSCLC con mutaciones de delección del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 en MARIPOSA⁺

Anormalidades de laboratorio	RYBREVANT® en combinación con lazertinib (n=421)		Osimertinib (n=428)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Químicos				
Disminución de albumina	89	8	22	0.2
Aumento de ALT	65	7	29	2.6
Aumento de AST	52	3.8	36	1.9
Aumento de fosfatasa alcalina	45	0.5	15	0.5
Disminución de calcio (corregido)	41	1.4	27	0.7
Aumento de GGT	39	2.6	24	1.9
Disminución de sodio	38	7	35	5
Disminución de potasio	30	5	15	1.2
Aumento de creatinina	26	0.7	35	0.7
Disminución de magnesio	25	0.7	10	0.2
Aumento de magnesio	12	2.6	20	4.8
Hematología				
Disminución del recuento de plaquetas	52	0.7	57	1.4
Disminución de hemoglobina	47	3.8	56	1.9
Disminución de glóbulos blancos	38	1	66	0.7
Disminución de neutrófilos	15	1.4	33	1.4

⁺ El denominador utilizado para calcular la tasa es el número de pacientes con un valor basal y al menos un valor posterior al tratamiento para la prueba de laboratorio específica.

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

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

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed que se evaluó en MARIPOSA-2 [ver sección *Estudios clínicos (Pacientes con NSCLC previamente tratados con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 - MARIPOSA-2)*]. Los pacientes elegibles tenían NSCLC localmente avanzado o metastásico con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 con enfermedad progresiva durante o después del tratamiento con osimertinib.

Fueron elegibles los pacientes con metástasis intracraneales estables asintomáticas o previamente tratadas.

Los pacientes recibieron RYBREVANT® por vía intravenosa 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) iniciando 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, hasta por 12 semanas, y pemetrexed a 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron RYBREVANT®, el 52% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 7% estuvo expuesto durante más de un año. La mediana de la duración del tratamiento fue 6.3 meses (rango: 0 a 14.7 meses).

La mediana de la edad fue 62 años (rango: 36 a 84 años); 62% eran mujeres; 48% eran asiáticos, 46% eran blancos, 2.3% negros o afroamericanos, 1.5% raza no informada, 1.5% raza desconocida, 0.8% nativos de Alaska; 7% eran hispanos o latinos; y 87% tenían un peso corporal inicial < 80 kg.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 32% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed. Las reacciones adversas graves en > 2% de los pacientes incluyeron disnea (3.1%), trombocitopenia (3.1%), sepsis (2.3%) y embolia pulmonar (2.3%). Se produjeron reacciones adversas fatales en el 2.3% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed; Estas incluyeron insuficiencia respiratoria, sepsis y fibrilación ventricular (0.8 % cada una).

La discontinuación permanente de RYBREVANT® debido a reacciones adversas ocurrió en el 11% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de RYBREVANT en ≥ 5 % de los pacientes fueron reacciones relacionadas con la perfusión.

Las interrupciones de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 60% de los pacientes.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (IRR) que requirieron interrupciones de la perfusión ocurrieron en el 52% de los pacientes.

Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en ≥ 5% de los pacientes incluyeron reacción relacionada con la perfusión, sarpullido y fatiga.

Las reducciones de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa ocurrieron en el 17% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en ≥ 2% de los pacientes incluyeron sarpullido.

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Las reacciones adversas más frecuentes $\geq 20\%$ fueron sarpullido, reacciones relacionadas con la perfusión, fatiga, toxicidad en las uñas, náuseas, estreñimiento, edema, estomatitis, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, vómitos y COVID-19.

La Tabla 12 resume las reacciones adversas en MARIPOSA-2.

Tabla 12: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con NSCLC tratados previamente con delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en MARIPOSA-2

Reacción adversa	RYBREVANT® + carboplatino + pemetrexed (n=130)		Carboplatino + pemetrexed (n=243)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido*	72	11	12	0
Toxicidad en las uñas*	45	2.3	0.4	0
Prurito	15	0	7.0	0
Piel seca*	15	0	2.5	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Reacción relacionada con la perfusión	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				
Náuseas	45	0.8	37	0.8
Estreñimiento	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 del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	31	0	21	1.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	30	3.1	19	0.8
Infecciones e Infestaciones				
COVID-19	21	1.5	10	0
Trastornos oculares				
Toxicidad ocular*	17	0	3.7	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	14	0.8	4.9	0
Tromboembolismo venoso* (VTE)	10	2.3	4.5	2.8
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 Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed incluyen: dolor abdominal, hemorroides, mareos, discapacidad visual, tricomelia, queratitis y enfermedad pulmonar intersticial.

La Tabla 13 resume las anomalías de laboratorio en MARIPOSA-2.

Tabla 13: Anormalidades de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) que empeoraron con respecto al valor basal en pacientes con NSCLC con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 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 grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de glóbulos blancos	91	42	85	19
Disminución de neutrófilos	74	49	64	25
Disminución de plaquetas	74	17	58	9
Disminución de hemoglobina	71	12	77	9
Disminución de linfocitos	69	28	58	18
Químicos				
Disminución de albumina	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 alanina 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 la gamma-glutamil transferasa	30	3.1	41	1.3
Disminución de calcio (corregido)	25	0	11	0.9

Tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con mutaciones de inserción del exón 20

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en la dosis recomendada en el estudio PAPILLON [ver sección *Estudios clínicos (Tratamiento de primera línea del NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20)*] en 151 pacientes con NSCLC 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 los pacientes que recibieron solo carboplatino y pemetrexed, la mediana de exposición fue 6.7 meses (rango de 0.0 a 25.3).

La mediana de la edad fue 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 afroamericanos y no se informó la raza en el 1.3% de los pacientes; el 89% no eran hispanos ni latinos; el 86% tenía un peso corporal inicial <80 kg.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 37% de los pacientes que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed. Las reacciones adversas graves en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron sarpullido, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial (ILD), embolia pulmonar, vómitos y COVID-19. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 pacientes (4.6%) debido a neumonía, accidente cerebrovascular, paro cardiorrespiratorio, COVID-19, sepsis y muerte no especificada.

La discontinuación permanente de RYBREVANT® debido a una reacción adversa se produjo en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas que resultaron en la discontinuación permanente de RYBREVANT® en ≥ 1 % de los pacientes fueron sarpullido e ILD.

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 perfusión (IRR) que requirieron interrupciones de la perfusión en el 38% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en ≥ 5 % de los pacientes incluyeron sarpullido y toxicidad en las uñas.

Se produjeron reducciones de dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa en el 36% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en ≥ 5 % de los pacientes incluyeron sarpullido y toxicidad en las uñas.

Las reacciones adversas más comunes (≥ 20 %) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, estomatitis, reacción relacionada con la perfusión, fatiga, edema, estreñimiento, disminución del apetito, náuseas, COVID-19, diarrea y vómitos. Las anomalías de laboratorio de grado 3 a 4 más comunes (≥ 2 %) fueron disminución de la albúmina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma glutamil transferasa, disminución de sodio, disminución de potasio, disminución de magnesio y disminución de los glóbulos blancos, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas y linfocitos.

La Tabla 14 resume las reacciones adversas en PAPILLON.

Tabla 14: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con NSCLC metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en PAPILLON

Reacción adversa ¹	RYBREVANT® en combinación con carboplatino and pemetrexed (n=151)		Carboplatino y Pemetrexed (n=155)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido ²	90	19	19	0
Toxicidad en las uñas ²	62	7	3	0
Piel seca ²	17	0	6	0

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis ²	43	4	11	0
Estreñimiento	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 condiciones en el lugar de la administración				
Reacciones relacionadas con la perfusión	42	1.3	1.3	0
Fatiga ²	42	6	45	3.9
Edema ²	40	1.3	19	0
Pirexia ²	17	0	6	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
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 mediastínicos.				
Tos ²	17	0	16	0
Disnea ²	11	1.3	16	3.2
Investigaciones				
Disminución de peso	14	0.7	8	0
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo ²	11	0	12	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11	0	13	0

¹ Las reacciones adversas se clasificaron utilizando CTCAE versión 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 embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, úlcera cutánea, conjuntivitis y enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis.

La Tabla 15 resume las anomalías de laboratorio en PAPILLON.

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Tabla 15: Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) que empeoraron desde el estado basal en pacientes con NSCLC metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR que recibieron RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en PAPILLON

Anomalías de laboratorio ¹	RYBREVANT® en combinación con carboplatino and pemetrexed ²		Carboplatino en combinación con pemetrexed ³	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 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
Química				
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 la 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 del 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 basal 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 basal y al menos un valor posterior al tratamiento.

Mutaciones de inserción del exón 20 del NSCLC previamente tratadas

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a RYBREVANT® en la dosis recomendada en 129 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, con mutaciones de inserción de exón 20 del EGFR en el estudio CHRYSALIS [ver sección *Estudios clínicos (NSCLC con mutaciones de inserción en el exón 20 previamente tratado – CHRYSALIS)*], cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino. Entre los pacientes que recibieron RYBREVANT®, 44% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y 12% estuvieron expuestos durante más de un año.

La mediana de la edad fue 62 años (rango: 36 a 84 años); 61% eran mujeres; 55% eran asiáticos, 35% eran blancos y 2.3% eran negros; y 82% tenían un peso corporal basal <80 kg.

Las reacciones adversas graves se presentaron en 30% de los pacientes que recibieron RYBREVANT®. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron embolia pulmonar, neumonitis/ILD, disnea, dolor musculoesquelético, neumonía, y debilidad muscular. Las

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

reacciones adversas fatales se presentaron en 2 pacientes (1.5%) debido a neumonía y 1 paciente (0.8%) debido a muerte súbita.

La discontinuación permanente de RYBREVANT® debido a una reacción adversa se presentó en 11% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión permanente de RYBREVANT® en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, IRR, neumonitis/ILD, disnea, efusión pleural y sarpullido.

Las interrupciones de la dosis de RYBREVANT® debido a una reacción adversa se presentaron en 78% de los pacientes. Las reacciones relacionadas con la perfusión (IRR) que requirieron interrupciones de la perfusión se presentaron en 59% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron disnea, náuseas, sarpullido, vómito, fatiga y diarrea.

Las reducciones de la dosis de RYBREVANT® debido a reacciones adversas se presentaron en 15% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron sarpullido y paroniquia.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron sarpullido, IRR, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, fatiga, edema, estomatitis, tos, estreñimiento y vómito. Las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 más comunes ($\geq 2\%$) fueron disminución de linfocitos, disminución de albumina, disminución de fosfato, disminución de potasio, aumento de glucosa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de gamma-glutamyl transferasa y disminución de sodio.

La Tabla 16 resume las reacciones adversas en CHRYSALIS.

Tabla 16: Reacciones adversas (> 10%) en pacientes con NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20, cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino y recibieron RYBREVANT® en CHRYSALIS

Reacciones adversas	RYBREVANT® ¹ (N= 129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel o subcutáneos		
Sarpullido*	84	3.9
Prurito	18	0
Piel seca	14	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Reacción relacionada con la perfusión	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 conjuntivo		
Dolor musculoesquelético *	47	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Disnea*	37	2.3
Tos*	25	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	36	0
Estomatitis*	26	0.8
Estreñimiento	23	0
Vómito	22	0
Diarrea	16	3.1
Dolor abdominal*	11	0.8
Trastornos vasculares		
Hemorragia*	19	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	15	0
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica*	13	0
Mareos	12	0.8
Cefalea*	10	0.8

* Término agrupado

¹ Las reacciones adversas se clasificaron utilizando CTCAE versión 4.03.

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

La Tabla 17 resume las anomalías de laboratorio en CHRYSALIS.

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Tabla 17: Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) que empeoraron con respecto a la basal en pacientes con NSCLC metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino y que recibieron RYBREVANT® en CHRYSALIS

Anomalías de laboratorio	RYBREVANT®+ (N= 129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Química		
Disminución de albumina	79	8
Aumento de glucosa	56	4
Disminución 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- glutamil 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 126 con base en el número de pacientes con un valor basal y al menos un valor posterior al tratamiento.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También puede comunicarlos directamente a la línea de atención al usuario: Teléfono: 0800 00873, InfocenterPE@its.jnj.com.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este producto biológico.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Basado en el mecanismo de acción y los hallazgos en los modelos animales, RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen datos disponibles sobre el uso de RYBREVANT® en mujeres embarazadas o datos de animales para evaluar el riesgo de RYBREVANT® en el embarazo. La interrupción o el agotamiento del EGFR en los modelos animales dio lugar a un deterioro del desarrollo embrionario, incluyendo efectos sobre el desarrollo placentario, pulmonar, cardíaco, cutáneo y neural. La ausencia de señales del EGFR o MET ha conducido a embriofetalidad, malformaciones y muerte postnatal en animales (*ver sección Datos*). Advertir a las

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

mujeres embarazadas sobre el posible riesgo al feto.

En la población general de los EUA, el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

No se ha realizado ningún estudio en animales para evaluar los efectos de amivantamab-vmjw 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 es críticamente importante en los procesos reproductivos y de desarrollo, incluyendo la implantación de blastocitos, el desarrollo placentario y la supervivencia embriofetal/postnatal y el desarrollo. La reducción o eliminación de las señales del EGFR embriofetal o materno pueden evitar la implantación, puede causar pérdida embriofetal durante diversas etapas de gestación (mediante efectos en el desarrollo placentario) y puede causar anomalías en el desarrollo y muerte prematura en los fetos sobrevivientes. Se observaron resultados adversos del desarrollo en múltiples órganos en embriones/neonatos de ratones con señales del EGFR interrumpido. De manera similar, la eliminación de MET o su ligando HGF fue letal para el embrión debido a defectos graves en el desarrollo placentario y los fetos mostraron defectos en el desarrollo muscular y en múltiples órganos. La IgG1 humana es conocida por atravesar la placenta; por lo tanto, amivantamab-vmjw tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo.

Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de amivantamab-vmjw en la leche humana, los efectos en los niños lactantes o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves de RYBREVANT® en niños lactantes, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RYBREVANT® y durante 3 meses después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

RYBREVANT® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver sección *Uso en poblaciones específicas (Embarazo)*].

Pruebas de embarazo

Verificar el estatus de embarazo de las mujeres en edad reproductiva antes de iniciar RYBREVANT®.

Métodos anticonceptivos

Mujeres

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

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

- De los 421 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT® en combinación con lazertinib en el estudio MARIPOSA, el 45% tenía ≥ 65 años de edad y el 12% tenía ≥ 75 años de edad.
- De los 130 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en el estudio MARIPOSA-2, el 40% tenía ≥ 65 años de edad y el 10% tenía ≥ 75 años de edad.
- De los 151 pacientes con NSCLC 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 NSCLC localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT® como monoterapia en el estudio CHRYSALIS, el 39 % tenía ≥65 años de edad y el 11 % tenía ≥75 años de edad.

No se observaron diferencias clínicamente importantes en seguridad o eficacia entre pacientes mayores de 65 años y pacientes más jóvenes.

DESCRIPCIÓN

Amivantamab-vmjw es un anticuerpo biespecífico a base de inmunoglobulina G1 humana con bajo contenido de fucosa, dirigido contra los receptores EGF y MET, producido por la línea celular de los mamíferos (ovario de hámster chino [CHO]), que utiliza tecnología de ADN recombinante y que tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa. La inyección RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) para perfusión intravenosa es una solución estéril, sin conservadores, de incolora a color amarillo pálido en viales de dosis única. El pH es 5.7.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

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

En los estudios *in vitro* e *in vivo*, amivantamab-vmjw fue capaz de interrumpir las funciones de señalización del EGFR y MET en los modelos de delecciones del exón 19, sustituciones L858R del exón 21 e inserciones del exón 20 mediante el bloqueo de la unión del ligando o la degradación del EGFR y MET. La presencia del EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite centrarse en estas células para la destrucción por células efectoras inmunes, tales como células asesinas naturales y macrófagos, mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

y mecanismos de trogocitosis, respectivamente.

El tratamiento con amivantamab en combinación con lazertinib aumentó la actividad antitumoral *in vivo* en comparación con cualquiera de los agentes por separado en un modelo de xenoinjerto de ratón de NSCLC humano con una mutación L858R del EGFR.

Farmacodinamia

La relación exposición-respuesta y el curso del tiempo de la respuesta farmacodinámica de amivantamab-vmjw no se ha caracterizado completamente en pacientes con NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR.

Farmacocinética

Las exposiciones a amivantamab-vmjw aumentaron proporcionalmente en un rango de dosis de 350 a 1750 mg (0.33 a 1.7 veces la dosis mínima recomendada aprobada) cuando RYBREVANT® se administró como monoterapia. Las concentraciones en estado estacionario de RYBREVANT® se alcanzaron en la semana 13 para el régimen posológico de 3 y 2 semanas y la acumulación sistémica fue 1.9 veces mayor.

Distribución

La media (%CV) del volumen de distribución de amivantamab-vmjw es 5 (24%) L.

Eliminación

El aclaramiento lineal (CL) medio (% CV) es 0.26 L/día (30%) y la vida media terminal media es 14 días (33%).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de amivantamab-vmjw basado en la edad (rango: 21-88 años), el peso corporal (31 a 140 kg), el sexo, la raza (Blanco, asiático, negro o afroamericano), y etnia (hispano/latino o no hispano/latino), insuficiencia renal leve o moderada (eGFR de 30 a 89 mL/min) o insuficiencia hepática leve [(bilirrubina total $\leq$ ULN y AST $>$ ULN) o (ULN $<$ bilirrubina total $\leq$ 1.5 veces ULN)]. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal grave (eGFR de 15 a 29 mL/min), enfermedad renal terminal (eGFR $<$ 15 mL/min) o insuficiencia hepática moderada a grave (bilirrubina total $>$ 1.5 veces el ULN y cualquier AST) sobre la farmacocinética de amivantamab-vmjw.

Peso corporal

El aumento en el peso corporal aumentó el volumen de distribución y depuración de amivantamab-vmjw. Las exposiciones a amivantamab-vmjw son 30 a 40% más bajas en pacientes que pesaron $\geq$ 80 kg en comparación con los pacientes con peso corporal $<$ 80 kg con la misma dosis. Las exposiciones de amivantamab-vmjw fueron comparables entre los pacientes que pesaron $<$ 80 kg y recibieron una dosis de 1050 mg y los pacientes que pesaron $\geq$ 80 kg y recibieron una dosis de 1400 mg.

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos anti-fármaco 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 anti-fármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos anti-fármaco en otros estudios, incluyendo los de amivantamab-vmjw o productos de amivantamab.

Durante el tratamiento en los estudios CHRYSALIS, CHRYSALIS-2, PAPILLON, MARIPOSA y MARIPOSA-2 (hasta 39 meses), 4 de los 1862 (0.2%) pacientes que recibieron RYBREVANT® como monoterapia o en combinación desarrollaron anticuerpos anti-amivantamab-vmjw emergentes del tratamiento. Dada la baja incidencia de anticuerpos antifármaco, se desconoce el efecto de estos anticuerpos sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de RYBREVANT®.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizó ningún estudio para evaluar el potencial de amivantamab-vmjw para carcinogenicidad o genotoxicidad. No se han realizado estudios de fertilidad para evaluar los efectos potenciales de amivantamab-vmjw. En los estudios de toxicología de dosis repetida, de 6 semanas y 3 meses y en monos no hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento de primera línea del NSCLC con delección del exón 19 o mutación por sustitución L858R del exón 21 – MARIPOSA

La eficacia de RYBREVANT®, en combinación con lazertinib, se evaluó en MARIPOSA [NCT04487080], un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Los pacientes elegibles debían tener NSCLC localmente avanzado o metastásico no tratado con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 del EGFR identificadas mediante pruebas locales, no susceptibles de terapia curativa. Los pacientes con metástasis intracraneales estables asintomáticas o previamente tratadas eran elegibles para ser enrolados.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (2:2:1) para recibir RYBREVANT® en combinación con lazertinib (N=429), osimertinib en monoterapia (N=429) o lazertinib en monoterapia (un régimen no aprobado para NSCLC) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La evaluación de la eficacia para el tratamiento de NSCLC metastásico no tratado se basó en la comparación entre:

- RYBREVANT® administrado por vía intravenosa a 1050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, posteriormente cada 2 semanas iniciando en la semana 5 en combinación con lazertinib administrado a 240 mg por vía oral una vez al día.
- Osimertinib administrado a una dosis de 80 mg por vía oral una vez al día.

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

La aleatorización se estratificó por tipo de mutación del EGFR (deleción del exón 19 o mutación por sustitución L858R del exón 21), raza asiática (sí o no) y antecedentes de metástasis cerebral (sí o no). Se realizaron evaluaciones del tumor cada 8 semanas durante 30 meses y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad.

La principal medida de resultado de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) evaluada por una revisión central independiente ciega (BICR, por sus siglas en inglés). Las medidas adicionales de resultado de la eficacia incluyeron supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés), tasa de respuesta general (ORR, por sus siglas en inglés) y duración de la respuesta (DOR, por sus siglas en inglés).

Un total de 858 pacientes fueron asignados aleatoriamente entre los dos grupos del estudio, 429 al grupo de RYBREVANT® en combinación con lazertinib y 429 al grupo de osimertinib. La mediana de la edad fue 63 (rango: 25-88) años; el 61% eran mujeres; el 58% eran asiáticos, el 38% eran blancos, el 1.6% eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0.8% eran negros o afroamericanos, el 0.2% eran nativos de Hawái u otro isleño del Pacífico, el 0.6% eran de raza desconocida o de múltiples razas; y el 12% eran hispanos o latinos. El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue 0 (34%) o 1 (66%); el 69% nunca fumó; el 41% tenía metástasis cerebrales previas; y el 89% tenía cáncer en estadio IV en el diagnóstico inicial. El sesenta por ciento de los pacientes tenía tumores que albergaban deleciones del exón 19 y el 40% restante tenía mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

Entre los 858 pacientes con mutaciones de deleción del exón 19 del EGFR o de sustitución L858R que fueron asignados aleatoriamente entre el grupo de RYBREVANT® más lazertinib frente al grupo de osimertinib, las muestras de tejido disponibles de 544 (63%) pacientes tuvieron resultados evaluables cuando se analizaron retrospectivamente con la prueba de mutación del EGFR cobas v2. De los 544 pacientes con resultados evaluables, 527 (97%) pacientes fueron positivos para la deleción del exón 19 del EGFR o las mutaciones de sustitución L858R, mientras que 17 (3 %) pacientes fueron negativos. Las muestras de plasma disponibles de los pacientes se analizaron retrospectivamente con una prueba aprobada por la FDA para confirmar el estado del biomarcador.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS mediante la evaluación BICR para RYBREVANT® en combinación con lazertinib en comparación con osimertinib.

Los resultados de la eficacia de RYBREVANT® en combinación con lazertinib se proporcionan en la Tabla 18.

Tabla 18: Resultados de la eficacia en MARIPOSA según la evaluación BICR

	RYBREVANT® en combinación con lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Número de eventos (%)	192 (45)	252 (59)
Mediana, meses (IC de 95%)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR ^{1,2} (IC de 95%); valor-p ^{1,3}	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
Valor-p	p<0.0001	
Tasa de respuesta general (ORR) ⁴		
ORR, % (IC de 95%)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
Respuesta completa, %	5.4	3.5
Respuesta parcial, %	73	70
Duración de la respuesta (DOR) ⁵		
Mediana (IC de 95% CI), meses	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)
Pacientes con DOR ≥ 6 meses ⁶ , meses, %	86	85
Pacientes con DOR ≥ 12 meses ⁶ , meses, %	68	57

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable

¹ Estratificado por tipo de mutación (deleción del exón 19 o L858R del exón 21), metástasis cerebrales previas (sí o no) y raza asiática (sí o no).

² Regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificada.

³ Prueba de log-rank estratificada.

⁴ Respuestas confirmadas basadas en la población ITT.

⁵ En respondedores confirmados.

⁶ Basado en tasas observadas.

Specialist: YBD

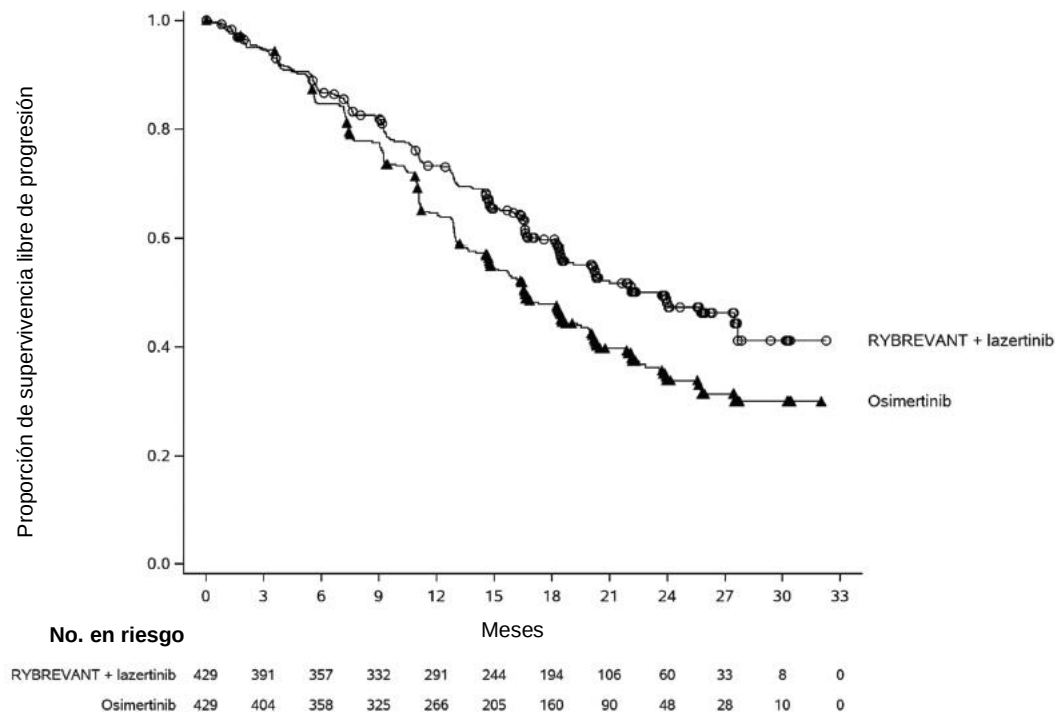
MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la PFS en pacientes con NSCLC no tratados previamente según la evaluación BICR



Si bien los resultados de la supervivencia general eran inmaduros en el análisis actual, con un 55% de muertes preespecificadas para el análisis final informado, no se observó ninguna tendencia hacia un detrimento.

De todos los pacientes aleatorizados (n = 858), 367 (43%) tenían lesiones intracraneales al inicio del estudio evaluadas por BICR utilizando RECIST modificado. Los resultados de los análisis preespecificados de ORR intracraneal y DOR por BICR en el subconjunto de pacientes con lesiones intracraneales al inicio para el grupo de RYBREVANT® en combinación con lazertinib y el grupo de osimertinib se resumen en la Tabla 19.

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Tabla 19: Análisis exploratorio de ORR intracraneal y DOR por evaluación BICR en sujetos con lesiones intracraneales al inicio del estudio

	RYBREVANT® en combinación con lazertinib (N = 180)	Osimertinib (N=187)
Evaluación de la respuesta a los tumores intracraneales		
ORR intracraneal ¹ , % (IC del 95%)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
Respuesta completa %	55	52
DOR intracraneal²		
Número de respondedores	122	129
Pacientes con DOR ≥ 12 meses ³ , %	66	59
Pacientes con DOR ≥ 18 meses ³ , %	35	23

IC = intervalo de confianza

¹ Respuestas confirmadas

² En respondedores confirmados.

³ Basado en las tasas observadas

Pacientes con NSCLC previamente tratados con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 - MARIPOSA-2

La eficacia de RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed se evaluó en MARIPOSA-2 (NCT04988295), un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico. Los pacientes elegibles debían tener NSCLC localmente avanzado o metastásico con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 y enfermedad progresiva durante o después de recibir osimertinib.

Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas estables o previamente tratadas fueron elegibles para ser enrolados. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (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 la eficacia para NSCLC metastásico se basó en la comparación entre:

- RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed.
RYBREVANT se administró por vía intravenosa 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) iniciando en la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Quimioterapia basada en platino con carboplatino y pemetrexed.

En ambos grupos, se administró carboplatino por vía intravenosa en 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, y se administró pemetrexed por vía intravenosa a 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

La aleatorización se estratificó por la línea de tratamiento con osimertinib (primera o segunda línea), metástasis cerebrales previas (sí o no) y raza asiática (sí o no). Se realizaron evaluaciones tumorales cada 6 semanas durante los primeros 12 meses y posteriormente cada 12 semanas.

La principal medida del resultado de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por una revisión central independiente ciega (BICR). La supervivencia general (OS) y la tasa de respuesta general (ORR) evaluadas por la BICR fueron medidas de los resultados secundarios clave.

Un total de 394 pacientes fueron asignados aleatoriamente entre los dos grupos, 131 al grupo RYBREVANT®-CP y 263 al grupo CP. La mediana de la edad fue 62 (rango: 31 a 85) años, con un 38% de pacientes ≥ 65 años; el 60% eran mujeres; y el 48% eran asiáticos y el 46% eran blancos, el 1% eran indios americanos o nativos de Alaska, el 1% eran negros o afroamericanos, el 0.5% eran de múltiples razas y el 2.8% no informó la raza o la raza era desconocida; el 8% eran hispanos o latinos. El estado funcional basal según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue 0 (40%) o 1 (60%); el 65% nunca fumó; el 45% tenía antecedentes de metástasis cerebral y el 99.7% tenía cáncer en estadio IV al momento de ser enrolado al estudio.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS por BICR para RYBREVANT® en combinación con carboplatino y pemetrexed en comparación con carboplatino y pemetrexed.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20: Resultados de la eficacia en MARIPOSA-2

	RYBREVANT® + carboplatino + pemetrexed (N=131)	Carboplatino + pemetrexed (N=263)
Supervivencia libre de progresión (PFS) ¹		
Número de eventos	74 (56%)	171 (65%)
Mediana, meses (IC de 95%)	6.3 (5.6, 8.4)	4.2 (4.0, 4.4)
HR (IC de 95%) ^{2,3} ; valor-p ^{2,4}	0.48 (0.36, 0.64); p<0.0001	
Tasa de respuesta general ^{1,5}		
ORR, % (IC de 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} (DOR)		
Mediana (IC de 95%), meses	6.9 (5.5, NE)	5.6 (4.2, 9.6)
Pacientes con DOR ≥ 6 meses ⁶ , meses, %	86	85
Pacientes con DOR ≥ 12 meses ⁶ , meses, %	68	57

IC = intervalo de confianza

NE = no estimable

¹ Revisión central independiente ciega según RECIST v1.1

² Estratificado por la 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 Cox estratificada.

⁴ Prueba de log-rank estratificada.

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

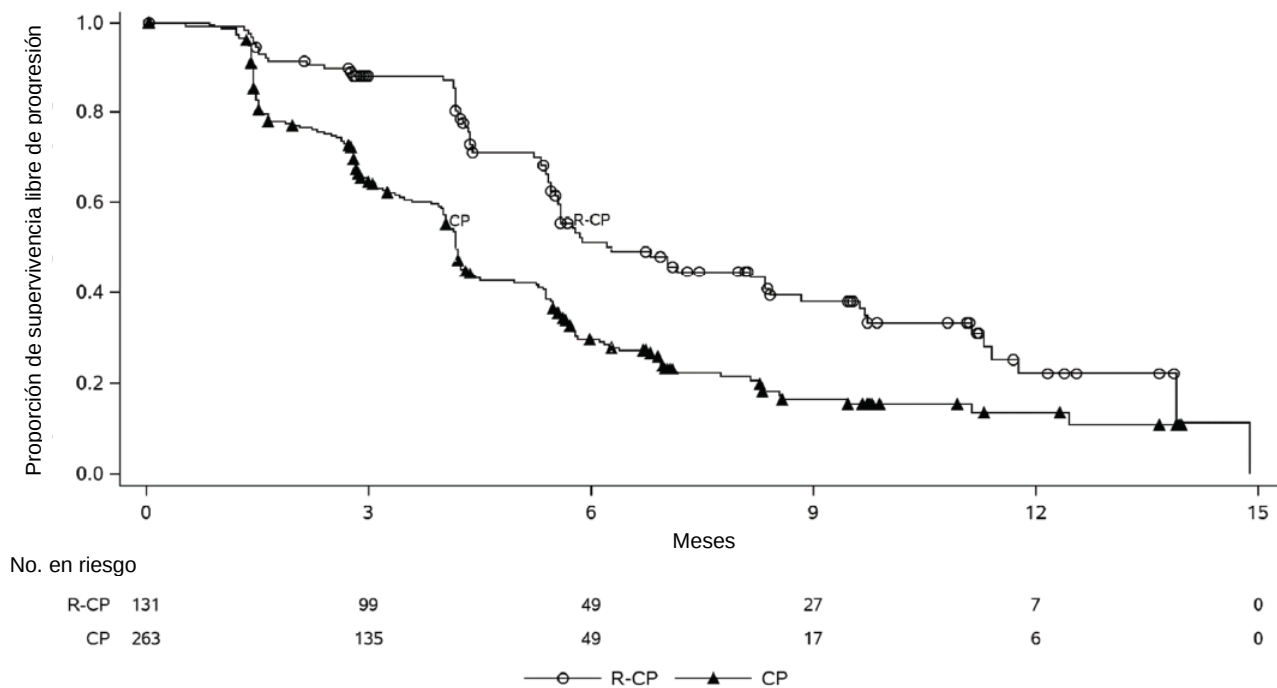
HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

⁵ Respuestas confirmadas.

⁶ Análisis de regresión logística estratificada.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la PFS en pacientes con NSCLC previamente tratados según la evaluación BICR - MARIPOSA-2



En el segundo análisis provisional preespecificado de la OS, con el 85% de las muertes necesarias para el análisis final, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la OS. La mediana de la OS media fue 17.7 meses (IC del 95%: 16.0, 22.4) en el grupo ACP y 15.3 meses (IC del 95%: 13.7, 16.8) en el grupo CP, con un cociente de riesgos de 0.73 (IC del 95 %: 0.54, 0.99).

Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas estables o previamente tratadas y fueron elegibles para ser aleatorizados en MARIPOSA-2. Se realizó una evaluación inicial de la enfermedad, incluyendo una resonancia magnética cerebral, al inicio del tratamiento. Todos los pacientes se sometieron a resonancias magnéticas cerebrales seriadas durante el estudio.

Se realizaron análisis secundarios preespecificados de la ORR intracraneal por BICR en el subconjunto de 91 (23%) pacientes con enfermedad intracraneal basal. Los datos solo estaban disponibles para las respuestas intracraneales completas y no estaban disponibles para las respuestas intracraneales parciales. La ORR intracraneal fue 20% (IC del 95 %: 8, 39) en los 30 pacientes con enfermedad intracraneal basal en el grupo ACP y 7% (IC del 95 %: 1.8, 16) en los 61 pacientes con enfermedad intracraneal basal en el grupo CP.

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Tratamiento de primera línea de NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20-PAPILLON

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

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 del resultado primario de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS), evaluada mediante una revisión central independiente ciega (BICR). Las medidas adicionales del resultado de la eficacia incluyeron la tasa de respuesta general (ORR), la duración de la respuesta (DOR) y la supervivencia general (OS). Se permitió el cruce a RYBREVANT® como monoterapia en pacientes que habían confirmado la progresión de la enfermedad con carboplatino y pemetrexed.

La mediana de la edad fue 62 (rango: 27 a 92) años, con 40% de los pacientes ≥ 65 años; el 58% eran mujeres; el 61 % eran asiáticos y el 36 % eran blancos, el 0.7 % eran negros o afroamericanos y no se reportó la raza en el 2.3 % de los pacientes; el 93% no eran hispanos ni latinos. El estado funcional ECOG basal 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.

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

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 21 y Figura 3.

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Tabla 21: Resultados de la eficacia en PAPILLON

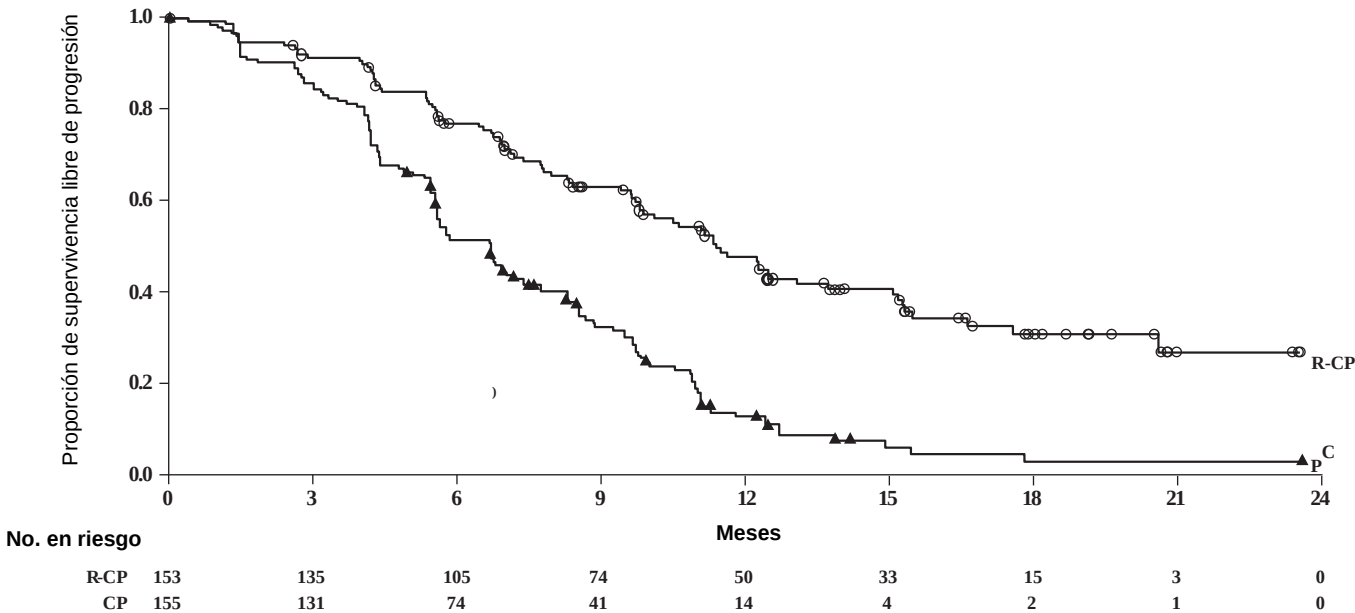
	RYBREVANT®+ carboplatino+ pemetrexed (N=153)	Carboplatino+ pemetrexed (N=155)
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Número de eventos (%)	84 (55)	132 (85)
Mediana, meses (IC de 95%)	11.4 (9.8, 13.7)	6.7 (5.6, 7.3)
HR (IC de 95%)	0.40 (0.30, 0.53)	
Valor-p	p<0.0001	
Tasa de respuesta general (ORR) ¹		
ORR, % (IC de 95%)	67 (59, 75)	36 (29, 44)
Respuesta completa, %	4	1
Respuesta parcial, %	63	36
Duración de la respuesta (DOR) ²		
Mediana (IC de 95% CI), meses	10.1 (8.5, 13.9)	5.6 (4.4, 6.9)

IC = intervalo de confianza

¹ Respuestas confirmadas.

² En respondedores confirmados

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de PFS en pacientes con NSCLC no tratados previamente mediante evaluación BICR - Estudio Papillon



Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Si bien los resultados de OS eran inmaduros en el análisis actual, con el 44% de las muertes preespecificadas para el análisis final reportadas, no se observó ninguna tendencia hacia un deterioro. Setenta y cinco (48%) de los pacientes tratados pasaron del grupo de carboplatino y pemetrexed después de la confirmación de la progresión de la enfermedad para recibir RYBREVANT® como monoterapia.

NSCLC previamente tratado con mutaciones de inserción del exón 20 - CHRYSALIS

Se evaluó la eficacia de RYBREVANT® en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR en un estudio clínico multicéntrico, de etiqueta abierta, de cohortes múltiples (CHRYSALIS, NCT02609776). El estudio incluyó pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino. Los pacientes con metástasis cerebral no tratada y los pacientes con un historial de ILD que requieren tratamiento con esteroides prolongados u otros agentes de inmunosupresión dentro de los últimos 2 años no fueron elegibles para el estudio.

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

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 a la semana durante 4 semanas, después cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medida del resultado de eficacia principal fue la tasa de respuesta general (ORR) de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1), según lo evaluado por la Revisión Central Independiente Cegada (BICR). Una medida del resultado de eficacia adicional fue la duración de la respuesta (DOR) mediante la BICR.

La población de eficacia incluyó a 81 pacientes con NSCLC con mutación de inserción del exón 20 del EGFR y con enfermedad medible que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de platino. La mediana de la edad fue 62 (rango: 42 a 84) años, 59% fueron mujeres; 49% fueron asiáticos, 37% fueron blancos, 2.5% fueron negros; 74% tenían un peso corporal basal de <80 kg; 95% tenían adenocarcinoma; y 46% habían recibido inmunoterapia previa. La mediana del número de tratamientos previos fue 2 (rango: 1 a 7). En la basal, 67% tuvieron un estatus de desempeño del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) de 1; 53% nunca fumó; todos los pacientes tuvieron enfermedad metastásica; y 22% tuvieron metástasis cerebral tratada previamente.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 22.

Tabla 22: Resultados de eficacia de CHRYSALIS

	Previamente tratados con quimioterapia a base de platino (N= 81)
Tasa de respuesta general (IC de 95%)	40% (29%, 51%)
Respuesta completa (RC)	3.7%
Respuesta parcial (RP)	36%
Duración de la respuesta (DOR)	
Mediana, meses (IC de 95%), meses	11.1 (6.9, NE)
Pacientes con DOR ≥6 meses	63%

Con base en las estimaciones de Kaplan-Meier.
NE= No estimable, CI= intervalo de confianza.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el inserto para el paciente aprobado por la FDA (información para el paciente).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Informar a los pacientes que RYBREVANT® puede causar reacciones relacionadas con la perfusión, la mayoría de las cuales pueden presentarse con la primera perfusión. Aconsejar a los pacientes que alerten al profesional de la salud inmediatamente de cualquier signo o síntoma de reacciones relacionadas con la perfusión [ver sección *Advertencias y precauciones (Reacciones relacionadas a la perfusión)*].

Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis

Informar a los pacientes sobre los riesgos de enfermedad de pulmón intersticial (ILD)/neumonitis. Aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a un profesional de salud por nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas respiratorios [ver sección *Advertencias y precauciones (Enfermedad de pulmón intersticial/neumonitis)*].

Eventos tromboembólicos venosos con el uso concomitante con lazertinib

Cuando se utiliza RYBREVANT® en combinación con lazertinib, informar a los pacientes sobre los riesgos de eventos tromboembólicos venosos (VTE) graves y potencialmente fatales, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Informar a los pacientes que se recomienda el uso de anticoagulantes profilácticos durante los primeros cuatro meses de tratamiento. Informar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su médico si presentan signos y síntomas de tromboembolia venosa [ver sección *Advertencias y precauciones (Eventos tromboembólicos venosos (VTE) con el uso concomitante de RYBREVANT® y lazertinib)*].

Reacciones adversas dermatológicas

Informar a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Informe a los pacientes que se apliquen una crema emoliente sin alcohol (por ejemplo, sin isopropanol, sin etanol) para reducir el riesgo de reacciones cutáneas. Considerar medidas profilácticas (por ejemplo, uso de

Specialist: YBD

MAF revision: MPA

QC: AM

HA approval date:

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

antibióticos orales) para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas. Aconsejar a los pacientes que limiten la exposición directa al sol durante el tratamiento y durante 2 meses después del tratamiento, que utilicen bloqueador solar UVA/UVB de amplio espectro y que utilicen ropa protectora durante el tratamiento con RYBREVANT® [ver sección *Advertencias y precauciones (Reacciones adversas dermatológicas)*].

Toxicidad ocular

Informar a los pacientes sobre el riesgo de toxicidad ocular. Aconsejar a los pacientes que contacten a su oftalmólogo si desarrollan síntomas oculares y aconsejar la suspensión del uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas [ver sección *Advertencias y precauciones (Toxicidad ocular)*].

Paroniquia/Toxicidad en uñas

Informar a los pacientes sobre el riesgo de paroniquia. Aconsejar a los pacientes que contacten al profesional de salud por signos o síntomas de paroniquia [ver sección *Advertencias y precauciones (Experiencia en estudios clínicos)*].

Toxicidad embriofetal

Informar a las mujeres en edad reproductiva del posible riesgo al feto, que utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con RYBREVANT® y durante 3 meses después de la dosis y que informen al profesional de salud de un embarazo conocido o sospechado [ver sección *Advertencias y precauciones (Toxicidad embriofetal), Uso en poblaciones específicas (Embarazo, Mujeres y hombres en edad reproductiva)*].

Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con RYBREVANT® y durante 3 meses después de la dosis final [ver sección *Uso en poblaciones específicas (Lactancia)*].

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

EDTA sal disódica dihidratada, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, L-metionina, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.

Tiempo de vida útil

Observe la fecha de caducidad en el embalaje exterior. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Condiciones de almacenamiento

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es

Producto: RYBREVANT® Concentrado para solución para perfusión
Nro de registro: BE-01317

Conservar en refrigeración de 2°C a 8°C en el empaque original para proteger de la luz. No congelar.

Instrucciones para la eliminación

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normas locales.

Naturaleza y Contenido del envase

Caja de cartulina con 1 vial de vidrio tipo I incoloro con 7 mL.

FABRICADO POR

Cilag AG - Suiza

TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

J&J PRODUCTOS MÉDICOS & FARMACÉUTICOS DEL PERÚ S.A.
Av. Enrique Canaval y Moreyra N°. 480. Of. 1. Piso 13.
Urb. Limatambo. San Isidro. Lima – Perú

LÍNEA DE ATENCIÓN AL USUARIO

Teléfono 0800 00873; InfocenterPE@its.jnj.com

VERSION DEL TEXTO DE REFERENCIA

USPI 19 septiembre 2024

Specialist: YBD

HA approval date:

MAF revision: MPA

QC: AM

PE_AMIV_INJsol_PI_USPI Sep 2024_V2.4+D_es