

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar RYBREVANT FASPRO de forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de RYBREVANT FASPRO.

RYBREVANT FASPRO™ (amivantamab e hyaluronidase-lpuj) inyectable, para uso subcutáneo
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2025

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Posología y forma de administración (2.1)	02/2026
Posología y forma de administración (2.3)	02/2026
Posología y forma de administración (2.7)	02/2026
Posología y forma de administración (2.8)	02/2026
Posología y forma de administración (2.9)	02/2026

INDICACIONES Y MODO DE USO

RYBREVANT FASPRO es una combinación de amivantamab, un anticuerpo biespecífico dirigido contra los receptores del EGF y MET, e hyaluronidase, una endoglucosidasa indicada:

- en combinación con lazertinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA. (1, 2.2)
- en combinación con carboplatin y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR o posteriormente. (1, 2.2)
- en combinación con carboplatin y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA. (1, 2.2)
- como un único agente para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA, cuya enfermedad había progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente. (1, 2.2)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para uso subcutáneo solamente. (2.1)

- RYBREVANT FASPRO tiene una posología y una forma de administración recomendadas diferentes a las de los productos de amivantamab intravenosos. (2.1)
- Administre cada inyección de RYBREVANT FASPRO por vía subcutánea en el abdomen durante aproximadamente 5 minutos. (2.1)
- La dosis recomendada de RYBREVANT FASPRO se basa en el peso corporal inicial. (2.3)
- Administre la medicación previa según lo recomendado. (2.4)
- Dosis recomendada de RYBREVANT FASPRO en combinación con carboplatin y pemetrexed (dosis cada 3 semanas), consulte la Tabla 2. (2.3)
- Dosis recomendada de RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib o RYBREVANT FASPRO como agente único (dosis cada 4 semanas), consulte la Tabla 4. (2.3)
- Dosis recomendada de RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib o RYBREVANT FASPRO como agente único (dosis cada 2 semanas), consulte la Tabla 5. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase por 10 ml (160 mg y 2,000 unidades/ml) solución en una ampolla de dosis única. (3)

2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase por 14 ml (160 mg y 2,000 unidades/ml) solución en una ampolla de dosis única. (3)

2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de hyaluronidase por 15 ml (160 mg y 2,000 unidades/ml) solución en una ampolla de dosis única. (3)

3,520 mg de amivantamab y 44,000 unidades de hyaluronidase por 22 ml (160 mg y 2,000 unidades/ml) solución en una ampolla de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la hyaluronidase o a alguno de sus excipientes. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración (ARR):** Premedique con antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de ARR. Reanude el tratamiento tras la resolución de los síntomas o suspenda definitivamente RYBREVANT FASPRO en función de la intensidad. (2.8, 5.1)

RYBREVANT FASPRO™ (amivantamab e hyaluronidase-lpuj) inyectable

- **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis:** Vigile la aparición o el empeoramiento de síntomas indicativos de EPI/neumonitis. Suspenda inmediatamente la administración de RYBREVANT FASPRO en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis y suspenda permanentemente si se confirma EPI/neumonitis. (2.8, 5.2)
- **Eventos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib:** Se recomienda usar anticoagulación profiláctica durante los cuatro primeros meses de tratamiento. Vigile la aparición de signos y síntomas de TEV y trátelos según corresponda desde el punto de vista médico. Suspenda la administración de RYBREVANT FASPRO y lazertinib en función de la gravedad. Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, retome la administración de RYBREVANT FASPRO y lazertinib a la misma dosis, a criterio del profesional de atención médica. Suspenda permanentemente RYBREVANT FASPRO y continúe con lazertinib en caso de TEV recurrente a pesar de la anticoagulación terapéutica. (2.8, 5.3)
- **Reacciones adversas dermatológicas:** Puede causar sarpullido grave, incluso dermatitis acneiforme y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Al inicio del tratamiento, se recomienda el uso de medicamentos profilácticos y concomitantes. No administre, reduzca la dosis o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT FASPRO según la gravedad. (2.5, 2.8, 5.4)
- **Toxicidad ocular:** Derive inmediatamente a un oftalmólogo a los pacientes con empeoramiento de los síntomas oculares o nuevos síntomas. No administre, reduzca la dosis o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT FASPRO según la gravedad. (5.5)
- **Toxicidad embriofetal:** puede causar daño al feto. Avise a las mujeres en edad fértil sobre el potencial riesgo para el feto e indíqueles que usen métodos anticonceptivos efectivos (5.6, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, dolor musculoesquelético, fatiga, estomatitis, edema, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, disminución del apetito y dolor de cabeza. (6.1)
- Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron disminución del recuento de linfocitos, disminución de sodio, disminución de potasio, disminución de la albúmina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, disminución del recuento de plaquetas, aumento de la gamma-glutamyl transferasa y disminución de la hemoglobina. (6.1)

Amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la infusión, dolor musculoesquelético, estomatitis, edema, TEV, parestesia, fatiga, diarrea, estreñimiento, COVID-19, hemorragia, piel seca, disminución del apetito, prurito y náuseas. (6.1)
- Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron disminución de albúmina, disminución de sodio, aumento de la ALT, disminución de potasio, disminución de la hemoglobina, aumento de la AST, aumento de GGT y aumento de magnesio. (6.1)

Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatin y pemetrexed

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la infusión, fatiga, náuseas, estomatitis, estreñimiento, edema, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, vómitos y COVID-19. (6.1)
- Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron disminución de neutrófilos, disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, disminución de la hemoglobina, disminución de potasio, disminución de sodio, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamyl transferasa y disminución de la albúmina. (6.1)

Amivantamab intravenoso como agente único

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron sarpullido, reacción relacionada con la infusión, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, edema, tos, fatiga, estomatitis, estreñimiento, vómitos y prurito. (6.1)
- Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron aumento de la gamma glutamil transferasa, disminución del sodio, disminución del potasio y aumento de la fosfatasa alcalina. (6.1)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. por teléfono al 1-800-526-7736 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. por teléfono al 1-800-FDA-1088 o mediante el sitio web www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: aconseje no amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 02/2026

PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE***1 INDICACIONES Y MODO DE USO**

- 1.1 Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R
- 1.2 CPCNP tratado previamente con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R
- 1.3 Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR
- 1.4 CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre posología y forma de administración
- 2.2 Selección de pacientes
- 2.3 Dosis recomendada
- 2.4 Medicamentos previos recomendados
- 2.5 Medicamentos profilácticos y concomitantes para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas
- 2.6 RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib: Medicamentos concomitantes para reducir el riesgo de episodios tromboembólicos venosos
- 2.7 Dosis omitida
- 2.8 Modificaciones de dosis por reacciones adversas
- 2.9 Instrucciones de preparación

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración
- 5.2 Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis
- 5.3 Eventos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib
- 5.4 Reacciones adversas dermatológicas
- 5.5 Toxicidad ocular
- 5.6 Toxicidad embriofetal

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**1 INDICACIONES Y MODO DE USO****1.1 Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R**

RYBREVANT FASPRO, en combinación con lazertinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA [consulte Posología y forma de administración (2.2)].

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

RYBREVANT FASPRO, en combinación con carboplatino y pemetrexed, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR o posteriormente [consulte Posología y forma de administración (2.2)].

1.3 Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR

RYBREVANT FASPRO, en combinación con carboplatino y pemetrexed, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA [consulte Posología y forma de administración (2.2)].

1.4 CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR

RYBREVANT FASPRO está indicado como un único agente para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA [consulte Posología y forma de administración (2.2)], cuya enfermedad había progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Información importante sobre posología y forma de administración**

- RYBREVANT FASPRO es solo para uso subcutáneo. No administre RYBREVANT FASPRO por vía intravenosa.
- RYBREVANT FASPRO debe ser administrado por un profesional de atención médica.
- Para reducir el riesgo de errores de medicación, antes de la administración, compruebe las etiquetas de las ampollas para asegurarse de que el medicamento que se prepara y administra es RYBREVANT FASPRO por vía subcutánea y no amivantamab por vía intravenosa.
- RYBREVANT FASPRO tiene una posología y una forma de administración recomendadas diferentes que los productos de amivantamab intravenosos. No sustituya RYBREVANT FASPRO por productos de amivantamab intravenosos ni por otros productos.

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R - Amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib
- 14.2 CPCNP tratado previamente con deleciones del exón 19 de EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R - Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed
- 14.3 Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR - Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed
- 14.4 CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR - Amivantamab intravenoso como agente único

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

- Los pacientes adultos que reciben actualmente amivantamab intravenoso en una pauta de administración cada 2 semanas pueden cambiar a RYBREVANT FASPRO subcutáneo en una pauta de administración cada 2 semanas o una pauta de administración cada 4 semanas en su siguiente dosis programada en la semana 5 o posteriormente.
- Los pacientes adultos que reciben actualmente amivantamab intravenoso en una pauta de administración cada 3 semanas pueden cambiar a RYBREVANT FASPRO subcutáneo en una pauta de administración cada 3 semanas en su siguiente dosis programada en la semana 4 o posteriormente.
- Los pacientes adultos que reciben actualmente RYBREVANT FASPRO en una pauta de administración cada 2 semanas pueden cambiar a una pauta de administración cada 4 semanas en su siguiente dosis programada en la semana 5 o posteriormente.
- RYBREVANT FASPRO no está indicado en pacientes pediátricos.
- Administre los medicamentos previos antes de cada dosis de RYBREVANT FASPRO según lo recomendado, para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la administración (ARR) [consulte Posología y forma de administración (2.4)].
- Administre cada inyección de RYBREVANT FASPRO por vía subcutánea en el abdomen durante unos 5 minutos para reducir al mínimo la irritación en el lugar de la inyección. No se inyecte en tatuajes o cicatrices ni en zonas donde la piel esté enrojecida, con hematomas, sensible, dura, no intacta o a menos de 2 pulgadas (5 cm) alrededor de la zona periumbilical.
- Si la dosis total requiere varias inyecciones de RYBREVANT FASPRO, administre cada inyección consecutivamente en cuadrantes separados del abdomen; cada inyección durará aproximadamente 5 minutos.
- Rote los lugares de inyección con la siguiente dosis programada.
- Detenga o reduzca la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. En caso de que el dolor no se alivie pausando o disminuyendo la velocidad de administración, se puede elegir un segundo lugar de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.
- Si se administra con un equipo de infusión subcutánea, hay que asegurarse de que se administra la dosis completa a través del equipo de infusión; puede utilizarse una solución de cloruro de sodio al 0.9 % para lavar el medicamento restante a través de la vía.
- Desechar el contenido no utilizado.

2.2 Selección de pacientes

Selecione a los pacientes para el tratamiento con RYBREVANT FASPRO en función de la presencia de una mutación detectada mediante una prueba aprobada por la FDA tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Selección de pacientes

Indicación	Régimen de tratamiento	Fuente para las pruebas
Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R [consulte Indicaciones y uso (1.1)]	RYBREVENT FASPRO en combinación con lazertinib	- Muestras tumorales o plasmáticas. - Las pruebas pueden realizarse en cualquier momento desde el diagnóstico inicial. - No es necesario repetir las pruebas una vez establecido el estado de mutación del EGFR.
CPCNP localmente avanzado o metastásico previamente tratado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R (enfermedad progresiva con un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR) [consulte Indicaciones y uso (1.2)]	RYBREVENT FASPRO en combinación con carboplatín y pemetrexed	
Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR [consulte Indicaciones y uso (1.3)]	RYBREVENT FASPRO en combinación con carboplatín y pemetrexed	
CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR [consulte Indicaciones y uso (1.4)]	RYBREVENT FASPRO como agente único	

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.3 Dosis recomendada

RYBREVENT FASPRO en combinación con carboplatín y pemetrexed - Dosis cada 3 semanas

Las dosis recomendadas de RYBREVENT FASPRO, administrado cada 3 semanas en combinación con carboplatín y pemetrexed, basadas en el peso corporal inicial, se proporcionan en la Tabla 2. Administre RYBREVENT FASPRO hasta el progreso de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.

Tabla 2: Dosis recomendada de RYBREVENT FASPRO en combinación con carboplatín y pemetrexed (dosis cada 3 semanas)

Peso corporal al inicio*	Dosis recomendada	Régimen de administración
Menos de 80 kg	1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase	Primera dosis el día 1 de la semana 1
	2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de hyaluronidase	Semanalmente (2 dosis en total) entre las semanas 2 y 3
		Semanas 2 a 3 – Inyección el día 1
Mayor o igual que 80 kg	2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase	Cada 3 semanas a partir de la semana 4 en adelante
	3,360 mg de amivantamab y 42,000 unidades de hyaluronidase	Primera dosis el día 1 de la semana 1
		Semanalmente (2 dosis en total) entre las semanas 2 y 3 Semanas 2 a 3 – Inyección el día 1

* No se requieren ajustes de dosis para cambios de peso corporal posteriores. El orden de administración y el régimen recomendados para RYBREVENT FASPRO en combinación con carboplatín y pemetrexed se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3: Orden de administración y régimen para RYBREVENT FASPRO en combinación con carboplatín y pemetrexed

Administrar el régimen en el siguiente orden: pemetrexed primero, carboplatín en segundo lugar y, por último, RYBREVENT FASPRO.		
Medicamento	Dosis	Duración/tiempo del tratamiento
Pemetrexed	Pemetrexed 500 mg/m ² por vía intravenosa Consulte la Información completa de prescripción de pemetrexed para obtener información completa.	Cada 3 semanas, continúe hasta que se produzca un progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.
Carboplatín	Carboplatín AUC 5 por vía intravenosa Consulte la Información completa de prescripción de carboplatín para obtener información completa.	Cada 3 semanas por hasta 12 semanas.
RYBREVENT FASPRO	RYBREVENT FASPRO por vía subcutánea. Consulte la Tabla 2.	Cada 3 semanas, continúe hasta que se produzca un progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

RYBREVENT FASPRO en combinación con lazertinib o como agente único - Dosis cada 4 semanas o cada 2 semanas

Las dosis recomendadas de RYBREVENT FASPRO en combinación con lazertinib o como agente único, basadas en el peso corporal inicial, se proporcionan en la Tabla 4 (dosis cada 4 semanas) y Tabla 5 (dosis cada 2 semanas).

Administre RYBREVENT FASPRO hasta el progreso de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.

Tabla 4: Dosis recomendada de RYBREVENT FASPRO en combinación con lazertinib o RYBREVENT FASPRO como agente único (dosis cada 4 semanas)

Peso corporal al inicio*	Dosis recomendada	Régimen de administración
Menos de 80 kg	1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase	Semanalmente (total de 4 dosis) de la semana 1 a la 4
		Semanas 1 a 4 – Inyección el día 1
Mayor o igual que 80 kg	3,520 mg de amivantamab y 44,000 unidades de hyaluronidase	Cada 4 semanas a partir de la semana 5 en adelante
	2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase	Semanalmente (total de 4 dosis) de la semana 1 a la 4
	4,640 mg de amivantamab y 58,000 unidades de hyaluronidase	Semanas 1 a 4 – Inyección el día 1

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

Tabla 5: Dosis recomendada de RYBREVENT FASPRO en combinación con lazertinib o RYBREVENT FASPRO como agente único (dosis cada 2 semanas)

Peso corporal al inicio*	Dosis recomendada	Régimen de administración
Menos de 80 kg	1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase	Semanalmente (total de 4 dosis) de la semana 1 a la 4
		Semanas 1 a 4 – Inyección el día 1
Mayor o igual que 80 kg	2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase	Cada 2 semanas a partir de la semana 5 en adelante [†]
		Semanalmente (total de 4 dosis) de la semana 1 a la 4
		Semanas 1 a 4 – Inyección el día 1

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

[†] Se puede cambiar a la pauta de administración de RYBREVENT FASPRO cada 4 semanas en la siguiente dosis programada de la semana 5 en adelante. Consulte la Tabla 4 para ver información sobre la administración cada 4 semanas.

RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib

Orden de administración

Cuando sea en combinación con lazertinib, administre RYBREVANT FASPRO en cualquier momento después de lazertinib cuando se administra el mismo día. Consulte la información de prescripción de lazertinib para obtener información sobre la dosis recomendada de lazertinib. Administre RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib hasta el progreso de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.

2.4 Medicamentos previos recomendados

Antes de la inyección inicial de RYBREVANT FASPRO (semana 1, día 1), administre el medicamento previo tal como se describe en la Tabla 6 para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la administración [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Se requiere la administración de glucocorticoides en la dosis inicial de la semana 1, el día 1 y al reiniciar el tratamiento después de interrupciones prolongadas de la dosis, luego según sea necesario para inyecciones posteriores. Administre antihistamínicos y antipiréticos antes de todas las dosis de RYBREVANT FASPRO.

Tabla 6: Medicamentos previos

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Ventana de dosificación antes de la administración de RYBREVANT FASPRO
Antihistamínico*	Diphenhydramine (de 25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral.	30 a 60 minutos
Antipirético*	Acetaminophen (650 a 1,000 mg) o equivalente	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral.	30 a 60 minutos
Glucocorticoide†	Dexamethasone (20 mg) o equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos
		Oral.	Al menos 60 minutos
Glucocorticoide‡	Dexamethasone (10 mg) o equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos
		Oral.	60 a 90 minutos

* Obligatorio en todas las dosis.

† Necesario con la dosis inicial (semana 1, día 1) o con la siguiente dosis posterior en caso de reacción relacionada con la administración.

‡ Opcional para las dosis posteriores.

2.5 Medicamentos profilácticos y concomitantes para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas

Al iniciar el tratamiento con RYBREVANT FASPRO, se recomienda el uso de medicamentos profilácticos y concomitantes para reducir el riesgo y la intensidad de las reacciones adversas dermatológicas [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

- Administre un antibiótico oral (doxycycline o minocycline, 100 mg por vía oral dos veces al día) a partir del día 1 durante las primeras 12 semanas de tratamiento.
- Una vez finalizado el tratamiento con antibióticos orales, administre una loción antibiótica en el cuero cabelludo (clindamycin al 1 % tópica una vez al día) durante los siguientes 9 meses de tratamiento.
- Administre crema hidratante no comedogénica (en base a ceramida u otras formulaciones que proporcionen hidratación duradera de la piel y excluyan los agentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto el cuero cabelludo).
- Lávese las manos y los pies con solución de chlorhexidine al 4 % una vez al día.
- Debe limitar su exposición al sol durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a este. Aconseje a los pacientes que usen ropa protectora y que utilicen protector solar con protección UVA/UVB para reducir el riesgo de reacciones adversas dermatológicas.

2.6 RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib: Medicamentos concomitantes para reducir el riesgo de episodios tromboembólicos venosos

Cuando inicie el tratamiento con RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib, administre profilaxis anticoagulante para prevenir eventos tromboembólicos venosos (TEV) durante los primeros cuatro meses de tratamiento [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]. Si no hay signos o síntomas de TEV durante los primeros cuatro meses de tratamiento, considere la interrupción de la profilaxis anticoagulante según el criterio del proveedor de atención médica. Consulte la información de prescripción de lazertinib para obtener información sobre medicamentos concomitantes.

2.7 Dosis omitida

Para un régimen de administración cada 4 semanas o cada 2 semanas:

- Si se omite una dosis de RYBREVANT FASPRO entre las semanas 1 y 4, administre en un plazo de 24 horas.
- Si se omite una dosis de RYBREVANT FASPRO desde la semana 5 en adelante, administre en un plazo de 7 días.

Para un régimen de administración de 3 semanas:

- Si se omite una dosis de RYBREVANT FASPRO entre las semanas 1 y 3, administre en un plazo de 24 horas.
- Si se omite una dosis de RYBREVANT FASPRO desde la semana 4 en adelante, administre en un plazo de 7 días.

Si la dosis omitida no se administra de acuerdo con esta norma, **no** se debe administrar la dosis omitida y se debe administrar la siguiente dosis según el régimen de administración habitual.

2.8 Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Las reducciones de dosis recomendadas por reacciones adversas para RYBREVANT FASPRO se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7: Reducciones de dosis de RYBREVANT FASPRO por reacciones adversas

Dosis en la que ocurrió la reacción adversa	Reducción de la 1.ª dosis	Reducción de la 2.ª dosis	Reducción de la 3.ª dosis
1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase	1,050 mg de amivantamab y 13,200 unidades de hyaluronidase*	700 mg de amivantamab y 8,800 unidades de hyaluronidase†	Suspenda RYBREVANT FASPRO
2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase	1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase‡	1,050 mg de amivantamab y 13,200 unidades de hyaluronidase§	
2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de hyaluronidase	1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase¶	1,050 mg de amivantamab y 13,200 unidades de hyaluronidase*	
3,360 mg de amivantamab y 42,000 unidades de hyaluronidase	2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase§	1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase‡	
3,520 mg de amivantamab y 44,000 unidades de hyaluronidase	2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de hyaluronidase¶	1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase†	
4,640 mg de amivantamab y 58,000 unidades de hyaluronidase	3,360 mg de amivantamab y 42,000 unidades de hyaluronidase¶	2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase§	

* El volumen de la dosis debe ser de 6.6 ml para 1,050 mg de amivantamab y 13,200 unidades de dosis de hyaluronidase.

† El volumen de la dosis debe ser de 4.4 ml para 700 mg de amivantamab y 8,800 unidades de dosis de hyaluronidase.

‡ El volumen de la dosis debe ser de 10 ml para 1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de dosis de hyaluronidase.

§ El volumen de la dosis debe ser de 14 ml para 2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de dosis de hyaluronidase.

¶ El volumen de la dosis debe ser de 15 ml para 2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de dosis de hyaluronidase.

¶ El volumen de la dosis debe ser de 21 ml para 3,360 mg de amivantamab y 42,000 unidades de dosis de hyaluronidase.

Las modificaciones de dosis recomendadas y el tratamiento de las reacciones adversas para RYBREVANT FASPRO se proporcionan en la Tabla 8.

Tabla 8: Modificaciones de dosis recomendadas y tratamiento de las reacciones adversas para RYBREVANT FASPRO

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]	Grado 1 o 2	• Interrumpa la inyección de RYBREVANT FASPRO si se sospecha de ARR y monitoree al paciente hasta que desaparezcan los síntomas de reacción. • Reanude la inyección una vez resueltos los síntomas. • Incluya corticosteroides con los medicamentos previos para dosis posteriores (consulte la Tabla 6).
	Grado 3	• Interrumpa la inyección de RYBREVANT FASPRO y administre medicamentos de atención de apoyo. Vigile continuamente al paciente hasta que se resuelvan los síntomas de la reacción. • Reanude la inyección una vez resueltos los síntomas. • Incluya corticosteroides con los medicamentos previos para dosis posteriores (consulte la Tabla 6). Para el Grado 3 recurrente, suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT FASPRO.
	Grado 4	Suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT FASPRO.
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]	Cualquier grado	• Suspenda RYBREVANT FASPRO si se sospecha de EPI/neumonitis. • Suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT FASPRO si se confirma EPI/neumonitis.
Eventos tromboembólicos venosos (TEV) [se aplica a la combinación con lazertinib, consulte Advertencias y precauciones (5.3)]	Grado 2 o 3	• Suspenda la administración de RYBREVANT FASPRO y lazertinib. • Administre tratamiento anticoagulante según indicación clínica. • Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, retome la administración de RYBREVANT FASPRO y lazertinib a la misma dosis a criterio del médico tratante.
	Grado 4 o grado 2 o 3 recurrente a pesar del tratamiento anticoagulante	• Suspenda la administración de lazertinib y suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT FASPRO. • Administre tratamiento anticoagulante según indicación clínica. • Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, puede continuar el tratamiento con lazertinib a la misma dosis a criterio del médico tratante.

Tabla 8: Modificaciones de dosis recomendadas y tratamiento de las reacciones adversas para RYBREVANT FASPRO (continuación)

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Reacciones adversas dermatológicas (incluidas dermatitis acneiforme, prurito, piel seca) [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]	Grado 1 o 2	• Inicie la gestión de la atención de apoyo según se indica clínicamente. • Vuelva a evaluar después de 2 semanas; si el sarpullido no mejora, considere la posibilidad de reducir la dosis.
	Grado 3	• Suspenda RYBREVANT FASPRO e inicie la gestión de la atención de apoyo según se indica clínicamente. • Después de la recuperación al grado 2 o superior, retome la administración de RYBREVANT FASPRO a dosis reducida. • Si no mejora en 2 semanas, suspenda el tratamiento de forma permanente.
	Grado 4 o Afecciones cutáneas ampollosas o exfoliantes graves [incluida la necrólisis epidérmica tóxica (NET)].	Suspenda de manera permanente la administración de RYBREVANT FASPRO.
Otras reacciones adversas [consulte Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3	• Suspenda la administración de RYBREVANT FASPRO hasta la recuperación a grado ≤ 1 o a los valores iniciales. • Reanude con la misma dosis si la recuperación ocurre dentro de 1 semana. • Reanude con una dosis reducida si la recuperación ocurre después de 1 semana pero dentro de las 4 semanas. • Suspenda permanentemente si la recuperación no ocurre dentro de las 4 semanas.
	Grado 4	• Suspenda la administración de RYBREVANT FASPRO hasta la recuperación a grado ≤ 1 o a los valores iniciales. • Reanude con una dosis reducida si la recuperación ocurre dentro de las 4 semanas. • Suspenda permanentemente si la recuperación no ocurre dentro de las 4 semanas. • Suspenda permanentemente por reacciones de grado 4 recurrentes.

Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas de RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib

Cuando se administre RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib, si se produce una reacción adversa que requiera una reducción de la dosis después de la suspensión del tratamiento y su resolución, reduzca primero la dosis de RYBREVANT FASPRO. Consulte la información de prescripción de lazertinib para obtener información sobre modificaciones en las dosis de lazertinib.

Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas de RYBREVANT FASPRO en combinación con carboplatín y pemetrexed

Al administrar RYBREVANT FASPRO en combinación con carboplatín y pemetrexed, modifique la dosis de uno o más medicamentos. Suspenda o interrumpa la administración RYBREVANT FASPRO como se muestra en la Tabla 8. Consulte la información de prescripción de carboplatín y pemetrexed para obtener información adicional sobre la modificación de la dosis.

2.9 Instrucciones de preparación

- Para obtener información importante sobre la posología y forma de administración de RYBREVANT FASPRO, consulte *Posología y forma de administración* (2.1).
- No diluya RYBREVANT FASPRO.
- RYBREVANT FASPRO no contiene conservantes antimicrobianos. Administre inmediatamente la dosis de RYBREVANT FASPRO en jeringas preparadas. Si la dosis de RYBREVANT FASPRO no se administra inmediatamente, consulte "Almacenamiento" [consulte *Posología y forma de administración* (2.9)].
- RYBREVANT FASPRO es una solución transparente u opalescente e incolora o de color amarillo claro. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que lo permitan la solución y el envase. No use si la solución está decolorada o turbia, o si hay partículas extrañas presentes.
- Saque el número adecuado de ampollas de RYBREVANT FASPRO de la nevera y equilibre RYBREVANT FASPRO a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F)) durante al menos 15 minutos. No caliente RYBREVANT FASPRO de ninguna otra forma. No lo agite.
- Extraiga el volumen de inyección necesario de RYBREVANT FASPRO (consulte la Tabla 9) de las ampollas a las jeringas utilizando una aguja de transferencia. Desechar el contenido no utilizado.
- RYBREVANT FASPRO es compatible con agujas para inyección de acero inoxidable, jeringas de polipropileno y policarbonato y equipos para infusión subcutánea de polietileno, poliuretano y cloruro de polivinilo. Utilice cloruro de sodio al 0.9 % para lavar un equipo de infusión, si es necesario.
- Administre con una aguja de 21G a 23G o un equipo de infusión para garantizar la facilidad de administración. Si no es posible la administración inmediata, sustituya la aguja de transferencia por un tapón de cierre de jeringa para su transporte.
- Divida las dosis que precisen más de 15 ml en volúmenes aproximadamente iguales en dos jeringas y adminístrelas en lugares de inyección distintos. **NO** supere los 15 ml en cada jeringa.

Los volúmenes de dosis se proporcionan en la Tabla 9.

Tabla 9: Volúmenes de administración de RYBREVANT FASPRO

Dosis total de RYBREVANT FASPRO	Volumen total de la dosis
1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase	10 ml
2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase	14 ml
2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de hyaluronidase	15 ml
3,360 mg de amivantamab y 42,000 unidades de hyaluronidase	21 ml [†]
3,520 mg de amivantamab y 44,000 unidades de hyaluronidase	22 ml [†]
4,640 mg de amivantamab y 58,000 unidades de hyaluronidase	29 ml ^{††}

^{*} Para el volumen de dosis de 21 ml, no se necesitará todo el contenido de 3,520 mg de amivantamab y 44,000 unidades de hyaluronidase/ampolla de 22 ml. Desechar el contenido no utilizado.

[†] Divida el volumen de dosis aproximadamente por igual en dos jeringas (cada jeringa no debe superar los 15 ml).

^{††} Para el volumen de dosis de 29 ml, utilice una ampolla de 2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase/14 ml y una ampolla de 2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de hyaluronidase/15 ml para reducir al mínimo el desperdicio. Si se utiliza una combinación diferente de viales, deseche la parte no utilizada.

Almacenamiento

- Si no es posible la administración inmediata, almacene las jeringas preparadas de RYBREVANT FASPRO refrigeradas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) durante un máximo de 24 horas, seguida de una temperatura ambiente de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) por hasta 24 horas.
- Deseche las jeringas preparadas si se almacenan por más de 24 horas refrigeradas o más de 24 horas a temperatura ambiente. Si se almacena en el refrigerador, deje que la solución llegue a temperatura ambiente antes de la administración.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección

- 1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase por 10 ml (160 mg y 2,000 unidades/ml) de solución de transparente a opalescente e incolora a amarillo claro en una ampolla monodosis.
- 2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase por 14 ml (160 mg y 2,000 unidades/ml) de solución de transparente a opalescente e incolora a amarillo claro en una ampolla monodosis.
- 2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de hyaluronidase por 15 ml (160 mg y 2,000 unidades/ml) de solución de transparente a opalescente e incolora a amarillo claro en una ampolla monodosis.
- 3,520 mg de amivantamab y 44,000 unidades de hyaluronidase por 22 ml (160 mg y 2,000 unidades/ml) de solución de transparente a opalescente e incolora a amarillo claro en una ampolla monodosis.

4 CONTRAINDICACIONES

RYBREVANT FASPRO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la hyaluronidase o a cualquiera de sus excipientes.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración

RYBREVANT FASPRO puede provocar hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración (ARR); los signos y síntomas de las ARR incluyen disnea, enrojecimiento, fiebre, escalofríos, malestar en el pecho, hipotensión y vómitos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la ARR es de aproximadamente 2 horas. Las reacciones locales en el lugar de la inyección se describen por separado en la Sección 6.1.

RYBREVANT FASPRO (amivantamab subcutáneo) con lazertinib

En PALOMA-3 [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en los 206 pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib se produjeron ARR de cualquier grado en el 13 % de los pacientes, incluido un 0.5 % de grado 3. De los pacientes que experimentaron una ARR, el 89 % recibió la dosis inicial (semana 1, día 1).

Administre medicamentos previos como antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides y administre RYBREVANT FASPRO como se recomienda [consulte *Posología y forma de administración* (2.4)]. Monitoree a los pacientes para detectar cualquier signo y síntoma relacionado con la administración durante la inyección en un entorno donde se disponga de medicamentos y equipos de reanimación cardiopulmonar. Interrumpa la inyección de RYBREVANT FASPRO si se sospecha de una ARR. Reanude el tratamiento tras la resolución de los síntomas o suspenda definitivamente RYBREVANT FASPRO en función de la gravedad [consulte *Posología y forma de administración* (2.8)].

5.2 Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

RYBREVANT FASPRO puede causar enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis grave y mortal.

RYBREVANT FASPRO (amivantamab subcutáneo) con lazertinib

En PALOMA-3 [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 206 pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib se produjo EPI/neumonitis en el 6 % de los casos, incluidos casos de grado 3 en el 1 %, de grado 4 en el 1.5 % y mortales en el 1.9 %. En total, el 5 % de los pacientes suspendieron permanentemente RYBREVANT FASPRO y lazertinib por EPI/neumonitis.

Amivantamab intravenoso con lazertinib

En MARIPOSA, [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 421 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib, se produjo EPI/neumonitis en el 3.1 %, incluidos grado 3 en el 1 % y grado 4 en el 0.2 % de los pacientes. Hubo un caso mortal de EPI/neumonitis y el 2.9 % de los pacientes suspendió permanentemente amivantamab intravenoso y lazertinib debido a EPI/neumonitis.

Amivantamab intravenoso con carboplatin y pemetrexed

Según la población de seguridad agrupada [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 281 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatin y pemetrexed, se produjo EPI/neumonitis en el 2.1 % incluido el 1.8 % de EPI/neumonitis de grado 3. De ellos, el 2.1 % suspendió definitivamente la administración intravenosa de amivantamab por EPI/neumonitis.

Amivantamab intravenoso como agente único

En CHRYSLIS [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 302 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso como agente único, se produjo EPI/neumonitis en el 3.3 %, incluido un 0.7 % de grado 3. Tres pacientes (1 %) suspendieron definitivamente la administración intravenosa de amivantamab por EPI/neumonitis.

Vigile la aparición o el empeoramiento de síntomas indicativos de EPI/neumonitis en los pacientes (por ejemplo, disnea, tos, fiebre). Suspenda inmediatamente la administración de RYBREVANT FASPRO en pacientes con sospecha de EPI/neumonitis y suspenda permanentemente si se confirma EPI/neumonitis [consulte *Posología y forma de administración* (2.8)].

5.3 Eventos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib

RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib puede causar eventos tromboembólicos venosos (TEV) graves y mortales, como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Sin anticoagulación profiláctica, la mayoría de estos eventos se produjo durante los cuatro primeros meses de tratamiento [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

RYBREVANT FASPRO (amivantamab subcutáneo) con lazertinib

En PALOMA-3 [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], de los 206 pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib, los TEV de todos los grados se produjeron en el 11 % y el 1.5 % fueron de grado 3. De los 206 pacientes tratados con RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib, el 80 % recibía anticoagulación profiláctica en el momento de incorporarse al estudio. En los 164 pacientes tratados con RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib que recibieron anticoagulación profiláctica se produjo TEV de cualquier grado en el 7 %. En los 42 pacientes tratados con RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib que no recibieron anticoagulación profiláctica, se produjo TEV de cualquier grado en el 17 %. En total, el 0.5 % de los pacientes presentaron TEV que obligó a reducir la dosis de RYBREVANT FASPRO y ningún paciente tuvo que suspender definitivamente el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de TEV fue de 95 días (intervalo: 17 a 390).

Amivantamab intravenoso con lazertinib

En MARIPOSA, [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 421 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib, se produjeron TEV en el 36 %, incluidos grado 3 en el 10 % y grado 4 en el 0.5 % de los pacientes. Se produjeron TEV durante el estudio en el 1.2 % de los pacientes (n = 5) mientras recibían tratamiento anticoagulante. Hubo dos casos mortales de TEV (0.5 %); el 9 % de los pacientes presentó TEV que causó interrupciones de la dosis de amivantamab intravenoso, el 1 % de los pacientes experimentó TEV que derivó en reducciones de la dosis de amivantamab intravenoso y el 3.1 % de los pacientes tuvo TEV que causó la interrupción permanente de amivantamab intravenoso. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de TEV fue de 84 días (intervalo: 6 a 777).

Administre anticoagulación profiláctica durante los cuatro primeros meses de tratamiento. No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K.

Vigile la aparición de signos y síntomas de TEV, y trátelos según corresponda desde el punto de vista médico. Suspenda la administración de RYBREVANT FASPRO y lazertinib en función de la gravedad [consulte *Posología y forma de administración* (2.8)]. Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, retome la administración de RYBREVANT FASPRO y lazertinib a la misma dosis a criterio del profesional de atención médica [consulte *Posología y forma de administración* (2.8)]. En caso de recurrencia de TEV a pesar de la anticoagulación terapéutica, suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT FASPRO. El tratamiento puede continuar con la misma dosis de lazertinib a criterio del profesional de atención médica [consulte *Posología y forma de administración* (2.8)]. Consulte la información de prescripción de lazertinib para obtener información sobre la modificación de la dosis recomendada de lazertinib.

5.4 Reacciones adversas dermatológicas

RYBREVANT FASPRO puede causar sarpullido grave, incluso necrólisis epidérmica tóxica (NET), dermatitis acneiforme, prurito y piel seca.

RYBREVANT FASPRO (amivantamab subcutáneo) con lazertinib

En PALOMA-3 [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en los 206 pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib se produjo sarpullido en el 80 % de los pacientes, incluido un 17 % de grado 3 y un 0.5 % de grado 4. En el 11 % de los pacientes, se produjo sarpullido que llevó a una reducción de la dosis y la administración de RYBREVANT FASPRO se suspendió permanentemente debido a sarpullido en el 1.5 % de los pacientes.

Amivantamab intravenoso con lazertinib

En MARIPOSA, [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 421 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib, se produjo sarpullido en el 86 %, incluido grado 3 en el 26 %. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del sarpullido fue de 14 días (intervalo: 1 a 556 días). En el 37 % de los pacientes se produjo sarpullido que derivó en interrupciones de la dosis de amivantamab intravenoso, en el 23 % de los pacientes se produjo sarpullido que causó la reducción de la dosis de amivantamab intravenoso y en el 5 % de los pacientes, sarpullido que provocó la interrupción permanente del tratamiento con amivantamab intravenoso.

Amivantamab intravenoso con carboplatin y pemetrexed

Según la población de seguridad agrupada [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 281 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatin y pemetrexed, se produjo sarpullido en el 82 % incluido el 15 % de grado 3. En el 14 % de los pacientes se produjo sarpullido que derivó en la reducción de la dosis, y el 2.5 % suspendió permanentemente amivantamab intravenoso y el 3.1 % suspendió pemetrexed.

Amivantamab intravenoso como agente único

En el estudio CHRYSALIS [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 302 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso como agente único, se produjo sarpullido en el 74 % de los casos, incluido un 3.3 % de grado 3. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del sarpullido fue de 14 días (intervalo: 1 a 276 días). En el 5 % de los pacientes, se produjo sarpullido que llevó a una reducción de la dosis y la administración de amivantamab intravenoso se suspendió permanentemente debido a sarpullido en el 0.7 % de los pacientes. Se produjo necrólisis epidérmica tóxica (NET) en un paciente (0.3 %) tratado con amivantamab intravenoso como agente único.

Al iniciar el tratamiento con RYBREVANT FASPRO, se recomienda el uso de medicamentos profilácticos y concomitantes para reducir el riesgo y la intensidad de las reacciones adversas dermatológicas [consulte *Posología y forma de administración* (2.5)]. Indique a los pacientes que limiten la exposición al sol durante el tratamiento y por 2 meses después del tratamiento con RYBREVANT FASPRO. Aconseje a los pacientes que usen ropa protectora y que utilicen protector solar con protección UVA/UVB.

Si aparecen reacciones cutáneas, administre atención de apoyo, incluidos corticosteroides tópicos y antibióticos tópicos u orales. Para reacciones de grado 3, agregue esteroides orales y considere la posibilidad de una consulta dermatológica. Derive inmediatamente a un dermatólogo a los pacientes que presenten sarpullido grave, apariencia o distribución atípica o falta de mejoría en 2 semanas. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT FASPRO según la gravedad [consulte *Posología y forma de administración* (2.8)].

5.5 Toxicidad ocular

RYBREVANT FASPRO puede causar toxicidad ocular que incluye queratitis, blefaritis, síntomas de ojo seco, enrojecimiento conjuntival, visión borrosa, discapacidad visual, picazón ocular, prurito ocular y uveítis.

RYBREVANT FASPRO (amivantamab subcutáneo) con lazertinib

En PALOMA-3 [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en los 206 pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib se produjo toxicidad ocular de cualquier grado en el 13 % de los pacientes, incluido un 0.5 % de grado 3.

Amivantamab intravenoso con lazertinib

En MARIPOSA, [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 421 pacientes tratados con amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib, se produjo toxicidad ocular en el 16 %, incluida toxicidad ocular de grado 3 o 4 en el 0.7 %.

Amivantamab intravenoso con carboplatin y pemetrexed

Según la población de seguridad agrupada [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 281 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatin y pemetrexed, se produjo toxicidad ocular en el 16 %. Todos los eventos fueron de grado 1 o 2.

Amivantamab intravenoso como agente único

En CHRYSALIS [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], en 302 pacientes tratados con amivantamab intravenoso, se produjo queratitis en el 0.7 % y uveítis en el 0.3 %. Todos los eventos fueron de grado 1-2.

Remita rápidamente al oftalmólogo a los pacientes que presenten síntomas oculares nuevos o que empeoren. Interrumpa, reduzca la dosis o suspenda permanentemente la administración de RYBREVANT FASPRO según la gravedad [consulte *Posología y forma de administración* (2.8)].

5.6 Toxicidad embriofetal

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y hallazgos de los modelos animales, RYBREVANT FASPRO puede causar daños en el feto si se suministra a una mujer embarazada. La administración de otras moléculas inhibitoras de EGFR a animales gestantes ha causado una mayor incidencia de deterioro del desarrollo embriofetal, embrioletalidad y aborto. Verifique el estado de embarazo de las mujeres en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con RYBREVANT FASPRO. Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Indique a las pacientes con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO y durante 3 meses después de la última dosis de RYBREVANT FASPRO [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas también se analizan en otras partes del prospecto:

- Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Eventos tromboembólicos venosos con el uso concomitante con lazertinib [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Reacciones adversas dermatológicas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Toxicidad ocular [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib

La población de seguridad descrita en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib en 206 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratado previamente cuyos tumores tienen delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en el estudio PALOMA-3 [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. Los pacientes recibieron RYBREVANT FASPRO (N = 206) o amivantamab intravenoso (N = 210), ambos en combinación con lazertinib, en las dosis recomendadas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Entre los 206 pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib, el 47 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 12 % estuvo expuesto durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, dolor musculoesquelético, fatiga, estomatitis, edema, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, disminución del apetito y dolor de cabeza. Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥ 2 %) fueron disminución del recuento de linfocitos, disminución de sodio, disminución de potasio, disminución de la albúmina, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, disminución del recuento de plaquetas, aumento de la gamma-glutamilo transferasa y disminución de la hemoglobina.

Amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib

Los datos descritos en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES también reflejan la exposición a amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib en el estudio MARIPOSA, que se llevó a cabo en 421 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente cuyos tumores tienen deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes recibieron amivantamab por vía intravenosa a 1,050 mg (para pacientes <80 kg) o 1,400 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 2 semanas de allí en adelante a partir de 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 los 421 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso 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 infusión, dolor musculoesquelético, estomatitis, edema, TEV, parestesia, fatiga, diarrea, estreñimiento, COVID-19, hemorragia, piel seca, disminución del apetito, prurito y náuseas. Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥2 %) fueron disminución de albúmina, disminución de sodio, aumento de la ALT, disminución de potasio, disminución de la hemoglobina, aumento de la AST, aumento de GGT y aumento de magnesio.

Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatin y pemetrexed

La población de seguridad agrupada descrita en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES también refleja la exposición a amivantamab intravenoso en combinación con carboplatin y pemetrexed en 281 pacientes en dos estudios:

MARIPOSA-2 [consulte Estudios clínicos (14.2)] en 130 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico previamente tratado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con osimertinib.

PAPILLON [consulte Estudios clínicos (14.3)] en 151 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR.

Los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso a 1,400 mg (para pacientes <80 kg) o 1,750 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1,750 mg (para pacientes <80 kg) o 2,100 mg (para pacientes ≥80 kg) a partir de la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en combinación con carboplatin en el área bajo la curva AUC 5 una vez cada 3 semanas, durante un máximo de 12 semanas, y pemetrexed 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los 281 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatin y pemetrexed, el 65 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 24 % estuvo expuesto durante más de un año. En la población de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, toxicidad en las uñas, reacción relacionada con la infusión, fatiga, náuseas, estomatitis, estreñimiento, edema, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, vómitos y COVID-19. Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (≥2 %) fueron disminución de neutrófilos, disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, disminución de la hemoglobina, disminución de potasio, disminución de sodio, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamyl transferasa y disminución de la albúmina.

Amivantamab intravenoso como agente único

La población de seguridad agrupada descrita en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES también refleja la exposición a amivantamab intravenoso como agente único en el estudio CHRYSALIS [consulte Estudios clínicos (14.4)] en 302 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron amivantamab intravenoso a 1,050 mg (para el peso corporal inicial del paciente de <80 kg) o 1,400 mg (para el peso corporal inicial del paciente de ≥80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 2 semanas hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los 302 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso como agente único, el 36 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 12 % estuvo expuesto durante más de un año. En la población de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron sarpullido, reacción relacionada con la infusión, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, edema, tos, fatiga, estomatitis, estreñimiento, vómitos y prurito. Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 a 4 más frecuentes (≥2 %) fueron aumento de la gamma-glutamyl transferasa, disminución del sodio, disminución del potasio y aumento de la fosfatasa alcalina.

RYBREVANT FASPRO subcutáneo

CPCNP tratado previamente con deleciones del exón 19 de EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R - RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib

PALOMA-3 (administración cada 2 semanas)

La seguridad de RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib se evaluó en el estudio PALOMA-3 [consulte Farmacología clínica (12.3)]. Los pacientes elegibles debían tener CPCNP localmente avanzado o metastásico cuyos tumores

tienen una deleción del exón 19 del EGFR o una mutación de sustitución del exón 21 L858R y cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento previo con osimertinib y la quimioterapia basada en platino. Se aleatorizó a los pacientes para recibir lazertinib 240 mg por vía oral una vez al día en combinación con RYBREVANT FASPRO (N = 206) o amivantamab intravenoso (N = 210) en las dosis recomendadas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En total, 164 pacientes (80 %) tratados con RYBREVANT FASPRO y 171 pacientes (81 %) tratados con amivantamab intravenoso recibieron anticoagulantes profilácticos con un anticoagulante oral directo o heparina de bajo peso molecular durante los cuatro primeros meses de tratamiento del estudio. Entre los pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO, el 47 % estuvo expuesto durante ≥6 meses y el 12 % estuvo expuesto durante ≥1 año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO fue de 61 años (rango: 35-82); el 67 % eran mujeres; el 61 % asiáticos, el 38 % blancos, el 0.5 % negros y el 0.5 % no informaron raza; el 6 % eran hispanos o latinos.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 33 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib. Las reacciones adversas graves en ≥2 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib fueron EPI/neumonitis (6 %) y neumonía, TEV y fatiga (2.4 % cada una). Se produjeron muertes por reacciones adversas en el 5 % de los pacientes tratados con RYBREVANT FASPRO, incluidas EPI/neumonitis (1.9 %), neumonía (1.5 %) e insuficiencia respiratoria y muerte súbita (1 % cada una).

La interrupción permanente de RYBREVANT FASPRO debido a una reacción adversa ocurrió en el 13 % de los pacientes. Las reacciones adversas que motivaron la suspensión de RYBREVANT FASPRO en ≥1 % de los pacientes fueron EPI/neumonitis (5 %), sarpullido (1.9 %) y neumonía (1 %).

Las interrupciones de RYBREVANT FASPRO debido a una reacción adversa ocurrieron en el 54 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de dosis de RYBREVANT FASPRO en el ≥5 % de los pacientes incluyeron sarpullido (21 %) y toxicidad de las uñas (13 %).

Las reducciones de dosis de RYBREVANT FASPRO debido a una reacción adversa ocurrieron en el 20 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis de RYBREVANT FASPRO en el ≥5 % de los pacientes incluyeron sarpullido (11 %) y toxicidad de las uñas (8 %).

En la Tabla 10, se resumen las reacciones adversas (≥10 %) en PALOMA-3.

Tabla 10: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con CPCNP tratados previamente con deleciones del exón 19 de EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R - RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib en PALOMA-3

Reacción adversa	RYBREVANT FASPRO con lazertinib (N = 206)		Amivantamab intravenoso con lazertinib (N = 210)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido*	80	17	78	13
Toxicidad de las uñas*	58	3.9	56	2.9
Piel seca*	18	0	18	0
Prurito	17	0	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	50	2.4	35	3.8
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga*	37	3.4	31	2.4
Edema*	34	2.9	34	1
Pirexia	13	0	11	0
Reacciones locales en el lugar de la inyección*	11	0	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis*	36	0.5	38	2.9
Náuseas	30	0.5	25	1.4
Diarrea	22	1.5	19	1
Vómitos	22	1	20	0.5
Estreñimiento	22	0	20	0.5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Falta de apetito	22	0.5	25	1.4

Tabla 10: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con CPCNP tratados previamente con delecciones del exón 19 de EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R - RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib en PALOMA-3 (continuación)

Reacción adversa	RYBREVANT FASPRO con lazertinib (N = 206)		Amivantamab intravenoso con lazertinib (N = 210)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza*	21	0.5	19	0.5
Neuropatía periférica*	19	1.5	23	1.4
Mareos	12	0	12	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento				
Reacciones relacionadas con la administración	13	0.5	66	3.8
Trastornos oculares				
Toxicidad ocular*	13	0.5	11	0.5
Trastornos vasculares				
Tromboembolia venosa*	11	1.5	18	5

* Términos agrupados

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib que no se incluyeron en la tabla anterior fueron dolor abdominal, hemorroides, EPI/neumonitis y úlcera cutánea.

En la Tabla 11 se resumen las anomalías de análisis de laboratorio en PALOMA-3.

Tabla 11: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron respecto al inicio en pacientes con CPCNP con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en PALOMA-3†

Anomalía de análisis de laboratorio	RYBREVANT FASPRO con lazertinib (N = 206)		Amivantamab intravenoso con lazertinib (N = 210)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Composición química				
Disminución de la albúmina	92	4.9	91	5
Aumento de la fosfatasa alcalina	47	1.5	37	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	45	3.4	50	5
Disminución del sodio	36	5	43	8
Aumento del aspartato aminotransferasa	36	2	40	2.4
Disminución del calcio (corregido)	33	0	36	0
Disminución del magnesio	27	0	30	1.4
Aumento de gamma-glutamyl transferasa	26	2	27	1.9
Disminución del potasio	22	5	25	4.3
Hematología				
Disminución del recuento de linfocitos	57	6	60	29
Disminución del recuento de plaquetas	37	2.4	42	1.9
Disminución de glóbulos blancos	36	0.5	31	0.5

Tabla 11: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron respecto al inicio en pacientes con CPCNP con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en PALOMA-3† (continuación)

Anomalía de análisis de laboratorio	RYBREVANT FASPRO con lazertinib (N = 206)		Amivantamab intravenoso con lazertinib (N = 210)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Disminución de la hemoglobina	34	2	36	2.4

† El denominador utilizado para calcular la tasa es el número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento para el análisis de laboratorio específico.

Experiencia en ensayos clínicos con la formulación intravenosa de amivantamab
A continuación se describen las reacciones adversas de amivantamab intravenoso en estos estudios adecuados y bien controlados del CPCNP.

Tratamiento de primera línea del CPCNP con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R - Amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib

MARIPOSA

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib en 421 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente cuyos tumores tienen delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en el estudio MARIPOSA [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes recibieron amivantamab intravenoso a 1,050 mg (para pacientes <80 kg) o 1,400 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 2 semanas de allí en adelante a partir de la semana 5 en combinación con lazertinib, 240 mg por vía oral una vez al día. Entre los 421 pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib, el 73 % estuvo expuesto a amivantamab intravenoso durante ≥6 meses y el 59 % estuvo expuesto a amivantamab intravenoso durante >1 año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib fue de 64 años (rango: 25 a 88); el 64 % era mujer; el 59 % era asiático; el 38 % era blanco; el 1.7 % era indio americano o nativo de Alaska; el 0.7 % era negro o afroamericano; el 1 % era de raza desconocida u otras razas; y el 13 % era hispano o latino; el 67 % tenía un estado funcional (EF) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1, el 33 % tenía un EF del ECOG de 0, el 60 % tenía delecciones del exón 19 del EGFR y el 40 % tenía mutaciones de sustitución del exón 21 L858R del EGFR.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 49 % de los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib. Las reacciones adversas graves que se produjeron en ≥2 % de los pacientes incluyeron TEV (11 %), neumonía (4 %), sarpullido y EPI/neumonitis (2.9 % cada una), COVID-19 (2.4 %), derrame pleural y reacción relacionada con la infusión (2.1 % cada una). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 7 % de los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib debido a muerte no especificada (1.2 %); sepsis e insuficiencia respiratoria (1 % cada una); neumonía, infarto de miocardio y muerte súbita (0.7 % cada una); infarto cerebral, embolia pulmonar (EP) e infección por COVID-19 (0.5 % cada una); y EPI/neumonitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y paro cardiorrespiratorio (0.2 % cada una).

La interrupción permanente de amivantamab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 34 % de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción definitiva en ≥1 % de los pacientes incluyeron sarpullido, reacciones relacionadas con la infusión, toxicidad de las uñas, TEV, EPI/neumonitis, neumonía, edema, hipoalbuminemia, fatiga, parestesia y disnea.

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

La reducción de la dosis de amivantamab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 46 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis en el ≥5 % de los pacientes incluyeron sarpullido y toxicidad en las uñas.

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

En la Tabla 12, se resumen las reacciones adversas (≥10 %) en MARIPOSA.

Tabla 12: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con CPCNP con delección del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en MARIPOSA

Reacción adversa	Amivantamab intravenoso 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 de las uñas*	71	11	34	0.7
Piel seca*	25	1	18	0.2
Prurito	24	0.5	17	0.2
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento				
Reacciones relacionadas con la infusión*	63	6	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
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 afecciones en el lugar de administración				
Edema*	43	2.6	8	0
Fatiga*	32	3.8	20	1.9
Pirexia	12	0	9	0
Trastornos vasculares				
Tromboembolia venosa*	36	11	8	2.8
Hemorragia*	25	1	13	1.2
Trastornos del sistema nervioso				
Parestesia*	35	1.7	10	0.2
Mareos*	14	0	10	0
Dolor de cabeza*	13	0.2	13	0
Infecciones e infestaciones				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
Conjuntivitis	11	0.2	1.6	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Falta de apetito	24	1	18	1.4
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Tos*	19	0	23	0
Disnea*	14	1.7	17	3.5
Trastornos oculares				
Toxicidad ocular*	16	0.7	7	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10	0	11	0

* Términos agrupados

* Aplicable exclusivamente a amivantamab intravenoso

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib incluyeron úlcera cutánea y EPI/neumonitis.

En la Tabla 13, se resumen las anomalías de análisis de laboratorio en MARIPOSA.

Tabla 13: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron respecto al inicio en pacientes con CPCNP con delección del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R en MARIPOSA*

Anomalía de análisis de laboratorio	Amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib (N = 421)		Osimertinib (N = 428)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Composición química				
Disminución de la albúmina	89	8	22	0.2
Aumento de ALT	65	7	29	2.6
Aumento de AST	52	3.8	36	1.9
Aumento de la fosfatasa alcalina	45	0.5	15	0.5
Disminución del calcio (corregido)	41	1.4	27	0.7
Aumento de GGT	39	2.6	24	1.9
Disminución del sodio	38	7	35	5
Disminución del potasio	30	5	15	1.2
Aumento de la creatinina	26	0.7	35	0.7
Disminución del magnesio	25	0.7	10	0.2
Disminución del magnesio	12	2.6	20	4.8
Hematología				
Disminución del recuento de plaquetas	52	0.7	57	1.4
Disminución de la 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 inicial y al menos un valor posterior al tratamiento para el análisis de laboratorio específico.

CPCNP tratado previamente con delecciones del exón 19 de EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R - Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed

MARIPOSA-2

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed que se evaluó en MARIPOSA-2 [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes elegibles tuvieron CPCNP localmente avanzado o metastásico con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con osimertinib. Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables podían inscribirse. Los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso a 1,400 mg (para pacientes <80 kg) o 1,750 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1,750 mg (para pacientes <80 kg) o 2,100 mg (para pacientes ≥80 kg) a partir de la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, en combinación con carboplatín en el área bajo la curva AUC 5 una vez cada 3 semanas, durante un máximo de 12 semanas, y pemetrexed 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso (n = 130), el 52 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 7 % estuvo expuesto durante más de un año. La duración media del tratamiento fue de 6.3 meses (intervalo: 0 a 14.7 meses).

La media de edad fue de 62 años (rango: 36 a 84 años); el 62 % era mujer; el 48 % era asiático; el 46 % era blanco; el 2.3 % era negro o afroamericano; el 1.5 % era de raza no declarada; el 1.5 % era de raza desconocida; el 0.8 % era nativo de Alaska; el 7 % era hispano o latino; y el 87 % tenía un peso corporal inicial <80 kg.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 32 % de los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín 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 mortales en el 2.3 % de los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed; estas incluyeron insuficiencia respiratoria, sepsis y fibrilación ventricular (0.8 % cada una).

La interrupción permanente de amivantamab intravenoso debido a reacciones adversas ocurrió en el 11 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de amivantamab intravenoso en ≥ 5 % de los pacientes fueron reacciones relacionadas con la infusión.

Las interrupciones de amivantamab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrieron en el 60 % de los pacientes. Las reacciones relacionadas con la infusión (IRR) que requirieron interrupciones de la infusión se produjeron en el 52 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de dosis en el ≥ 5 % de los pacientes incluyeron reacción relacionada con la infusión, sarpullido y fatiga.

La reducción de la dosis de amivantamab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 17 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis en el ≥ 2 % de los pacientes incluyeron sarpullido.

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

En la Tabla 14, se resumen las reacciones adversas en MARIPOSA-2.

Tabla 14: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con CPCNP previamente tratados con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R tratados con amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed en MARIPOSA-2

Reacción adversa	Amivantamab intravenoso con carboplatín y pemetrexed (N = 130)		Carboplatín y 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 de las uñas*	45	2.3	0.4	0
Prurito	15	0	7	0
Piel seca*	15	0	2.5	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Reacción relacionada con la infusión	59	5.4	0.4	0
Fatiga*	51	3.8	35	3.7
Edema*	36	1.5	11	0.4
Pirexia	12	0	10	0
Trastornos gastrointestinales				
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 de la nutrición				
Falta de apetito	31	0	21	1.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
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* (ETV)	10	2.3	4.5	2.9

Tabla 14: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con CPCNP previamente tratados con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R tratados con amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed en MARIPOSA-2 (continuación)

Reacción adversa	Amivantamab intravenoso con carboplatín y pemetrexed (N = 130)		Carboplatín y pemetrexed (N = 243)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
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 amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed incluyeron las siguientes: dolor abdominal, hemorroides, mareos, alteraciones visuales, tricomegalia, queratitis, enfermedad pulmonar intersticial y úlcera cutánea.

En la Tabla 15, se resumen las anomalías de análisis de laboratorio en MARIPOSA-2.

Tabla 15: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron respecto al inicio en pacientes con CPCNP con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R tratados con amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed en MARIPOSA-2

Anomalía de análisis de laboratorio	Amivantamab intravenoso con carboplatín y pemetrexed (N = 130)		Carboplatín y 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 la hemoglobina	71	12	77	9
Disminución de linfocitos	69	28	58	18
Composición química				
Disminución de la albúmina	73	3.8	26	0.4
Disminución del sodio	49	11	30	6
Aumento del aspartato aminotransferasa	47	0.8	52	0.9
Aumento de la fosfatasa alcalina	42	0	29	0.4
Aumento de la alanina aminotransferasa	39	3.9	56	6
Disminución del magnesio	38	0.8	17	0.4
Disminución del potasio	37	11	12	3.4
Aumento de gamma-glutamyl transferasa	30	3.1	41	1.3
Disminución del calcio (corregido)	25	0	11	0.9

Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR - Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed PAPILLON

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed a la dosis recomendada en el ensayo PAPILLON [consulte Estudios clínicos (14.3)] en 151 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR. Entre los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed, la mediana de exposición fue de 9.7 meses (rango: 0.0 a 26.9 meses). En los pacientes que recibieron carboplatino y pemetrexed solos, la mediana de exposición fue de 6.7 meses (rango de 0.0 a 25.3).

La mediana de edad fue de 61 años (rango: 27 a 86 años); el 56 % era mujer; el 64 % era asiático; el 32 % era blanco; el 1.3 % era negro o afroamericano, no se informó de la raza en el 1.3 % de los pacientes; el 89 % no era hispano ni latino; el 86 % tenía un peso corporal inicial <80 kg.

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

La interrupción permanente de amivantamab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 11 % de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente de amivantamab intravenoso en el ≥ 1 % de los pacientes fueron sarpullido y EPI.

Las interrupciones de amivantamab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrieron en el 64 % de los pacientes. Las reacciones relacionadas con la infusión (IRR) que requirieron interrupciones de la infusión se produjeron en el 38 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de dosis en el ≥ 5 % de los pacientes incluyeron sarpullido y toxicidad de las uñas.

La reducción de la dosis de amivantamab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 36 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis en el ≥ 5 % de los pacientes incluyeron sarpullido y toxicidad de las uñas.

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

En la Tabla 16, se resumen las reacciones adversas en PAPILLON.

Tabla 16: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed en PAPILLON

Reacción adversa ¹	Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y 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 de las uñas ²	62	7	3	0
Piel seca ²	17	0	6	0
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis ²	43	4	11	0
Estreñimiento	40	0	30	0.7
Náuseas	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

Tabla 16: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed en PAPILLON (continuación)

Reacción adversa ¹	Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed (N = 151)		Carboplatino y pemetrexed (N = 155)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Reacción relacionada con la infusión	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 de la nutrición				
Falta de 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 del mediastino				
Tos ²	17	0	16	0
Disnea ²	11	1.3	16	3.2
Investigaciones				
Pérdida de peso	14	0.7	8	0
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ²	11	0	12	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11	0	13	0

¹ Las reacciones adversas se clasificaron utilizando CTCAE versión 5.0.

² Término agrupado

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

En la Tabla 17, se resumen las anomalías de análisis de laboratorio en PAPILLON.

Tabla 17: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron desde los valores iniciales en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed en PAPILLON

Anomalía de análisis de laboratorio ¹	Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y 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 la 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
Composición química				
Disminución de la albúmina	87	7	34	1
Aumento del aspartato aminotransferasa	60	1	61	1

Tabla 17: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron desde los valores iniciales en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR que recibieron amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed en PAPILLON (continuación)

Anomalía de análisis de laboratorio ¹	Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatino y pemetrexed ²		Carboplatino en combinación con pemetrexed ³	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Aumento de la alanina aminotransferasa	57	4	54	1
Disminución del sodio	55	7	39	4
Aumento de la fosfatasa alcalina	51	1	28	0
Disminución del potasio	44	11	17	1
Disminución del magnesio	39	2	30	1
Aumento de gamma-glutamyl 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 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

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

CPCNP tratado previamente con mutaciones de EGFR por inserción en el exón 20: amivantamab intravenoso como agente único

CHRYSLIS

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a amivantamab intravenoso en la dosis recomendada en 129 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR en el ensayo CHRYSLIS [consulte Estudios clínicos (14.4)], cuya enfermedad había progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente. Los pacientes recibieron amivantamab intravenoso a 1,050 mg (para el peso corporal inicial del paciente de < 80 kg) o 1,400 mg (para el peso corporal inicial del paciente de ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 2 semanas hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso, el 44 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 12 % estuvo expuesto durante más de un año.

La media de edad fue de 62 años (rango: 36 a 84 años); el 61 % era mujer; el 55 % era asiático; el 35 % era blanco y el 2.3 % era negro; y el 82 % tenía un peso corporal basal < 80 kg.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 30 % de los pacientes que recibieron amivantamab intravenoso. Las reacciones adversas graves en el ≥ 2 % de los pacientes incluyeron embolia pulmonar, neumonitis/EPI, disnea, dolor musculoesquelético, neumonía y debilidad muscular. Se produjeron reacciones adversas mortales en 2 pacientes (1.5 %) por neumonía y 1 paciente (0.8 %) debido a muerte súbita.

La interrupción permanente de amivantamab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 11 % de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente de amivantamab intravenoso en el ≥ 1 % de los pacientes fueron neumonía, IRR, neumonitis/EPI, disnea, derrame pleural y sarpullido.

Las interrupciones de amivantamab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrieron en el 78 % de los pacientes. Las reacciones relacionadas con la infusión (IRR) que requirieron interrupciones de la infusión se produjeron en el 59 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en el ≥ 5 % de los pacientes incluyeron disnea, náuseas, sarpullido, vómitos, fatiga y diarrea.

La reducción de la dosis de amivantamab intravenoso debido a una reacción adversa ocurrió en el 15 % de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron reducción de dosis en el ≥ 2 % de los pacientes incluyeron sarpullido y paroniquia.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron sarpullido, IRR, paroniquia, dolor musculoesquelético, disnea, náuseas, fatiga, edema, estomatitis, tos, estreñimiento y vómitos. Las anomalías de análisis de laboratorio de grado 3 a 4 más frecuentes (≥ 2 %) fueron disminución de linfocitos, disminución de albúmina, disminución de fosfato, disminución de potasio, aumento de glucosa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de gamma-glutamyl transferasa y disminución de sodio.

En la Tabla 18, se resumen las reacciones adversas en CHRYSLIS.

Tabla 18: Reacciones adversas (≥ 10 %) en pacientes con CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 cuya enfermedad ha progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente y que recibieron amivantamab intravenoso en CHRYSLIS

Reacciones adversas	Amivantamab intravenoso ¹ (N = 129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Sarpullido*	84	3.9
Prurito	18	0
Piel seca	14	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Reacción relacionada con la infusión	64	3.1
Fatiga*	33	2.3
Edema*	27	0.8
Pirexia	13	0
Infecciones e infestaciones		
Paroniquia	50	3.1
Neumonía*	10	0.8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético*	47	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Disnea*	37	2.3
Tos*	25	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	36	0
Estomatitis*	26	0.8
Estreñimiento	23	0
Vómitos	22	0
Diarrea	16	3.1
Dolor abdominal*	11	0.8
Trastornos vasculares		
Hemorragia*	19	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Falta de apetito	15	0
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica*	13	0
Mareos	12	0.8
Dolor de cabeza*	10	0.8

* Término agrupado

¹ Las reacciones adversas se clasificaron utilizando CTCAE versión 4.03

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

En la Tabla 19, se resumen las anomalías de análisis de laboratorio en CHRYSLIS.

Tabla 19: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente y que recibieron amivantamab intravenoso en CHRYSLIS

Anomalía de análisis de laboratorio	Amivantamab intravenoso* (N = 129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Composición química		
Disminución de la albúmina	79	8
Aumento de glucosa	56	4
Aumento de la fosfatasa alcalina	53	4.8
Aumento de la creatinina	46	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	38	1.6
Disminución del fosfato	33	8
Aumento del aspartato aminotransferasa	33	0
Disminución del magnesio	27	0
Aumento de gamma-glutamyl transferasa	27	4
Disminución del sodio	27	4

Tabla 19: Anomalías de análisis de laboratorio seleccionadas (≥20 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente y que recibieron amivantamab intravenoso en CHRYSALIS (continuación)

Anomalía de análisis de laboratorio	Amivantamab intravenoso* (N = 129)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Disminución del potasio	26	6
Hematología		
Disminución de linfocitos	36	8

* El denominador utilizado para calcular la tasa fue 126 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción [consulte *Farmacología clínica* (12.1)] y hallazgos en los modelos animales, RYBREVANT FASPRO puede causar daños en el feto si se suministra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de RYBREVANT FASPRO en mujeres embarazadas o datos en animales para evaluar el riesgo de RYBREVANT FASPRO durante el embarazo. La interrupción o el agotamiento de EGFR en modelos animales dio como resultado un deterioro del desarrollo embrionario, incluidos los efectos sobre el desarrollo placentario, pulmonar, cardíaco, cutáneo y neural. La ausencia de señalización EGFR o MET ha causado embriofetalidad, malformaciones y muerte posnatal en animales (consulte *Datos*). Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto.

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

Datos

Datos en animales

RYBREVANT FASPRO para inyección subcutánea contiene amivantamab e hyaluronidase [consulte *Descripción* (11)].

Amivantamab: No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de amivantamab sobre la reproducción y el desarrollo fetal; sin embargo, según su mecanismo de acción, RYBREVANT FASPRO puede causar daño fetal o anomalías del desarrollo. En ratones, el EGFR es de vital importancia en los procesos reproductivos y de desarrollo, incluida la implantación de blastocistos, el desarrollo y supervivencia placentario y embriofetal/postnatal. La reducción o eliminación de la señalización del EGFR embriofetal o materna puede prevenir la implantación, puede causar pérdida embriofetal durante varias etapas de la gestación (a través de efectos sobre el desarrollo placentario) y puede causar anomalías en el desarrollo y muerte temprana en los fetos supervivientes. Se observaron resultados de desarrollo adversos en múltiples órganos en embriones/noratos de ratones con señalización EGFR alterada. 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 en múltiples órganos. Se sabe que la IgG1 humana cruza la barrera placentaria. Por lo tanto, es posible que amivantamab se transmita de la madre al feto en desarrollo.

Hyaluronidase: En un estudio embriofetal, se administró a ratones una dosis diaria de hyaluronidase (recombinante humana) mediante inyección subcutánea durante el período de organogénesis en dosis de hasta 2,200,000 U/kg, que es >3,600 veces mayor que la dosis humana. El estudio no encontró evidencia de teratogenicidad. Se observó una reducción del peso fetal y un aumento del número de reabsorciones fetales, sin que se observaran efectos con una dosis diaria de 360,000 U/kg, que es >600 veces mayor que la dosis humana. En un estudio de reproducción peri y posnatal se administró a ratones una dosis diaria mediante inyección subcutánea de hyaluronidase (recombinante humana) desde la implantación hasta la lactancia y el destete en dosis de hasta 1,100,000 U/kg, que es >1800 veces mayor que la dosis humana. El estudio no encontró efectos adversos sobre la maduración sexual, el aprendizaje y la memoria o la fertilidad de la descendencia.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre la presencia de amivantamab o hyaluronidase en la leche materna, su efecto sobre la producción de leche materna o sus efectos sobre el lactante. Se sabe que la leche materna contiene IgG. Se desconocen los efectos de la exposición gastrointestinal local y la exposición sistémica limitada en los niños lactantes a RYBREVANT FASPRO. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves con RYBREVANT FASPRO en lactantes, se debe desaconsejar la lactancia durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO y durante 3 meses después de recibir la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

RYBREVANT FASPRO puede causar daños en el feto si se suministra a una mujer embarazada [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Prueba de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres en edad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con RYBREVANT FASPRO [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6) y *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Anticoncepción

Mujeres

Indique a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de RYBREVANT FASPRO.

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

De los 206 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib (dosis cada 2 semanas) en el estudio PALOMA-3, el 35 % tenía ≥65 años y el 9 % tenía ≥75 años de edad.

La seguridad de RYBREVANT FASPRO en combinación con otros antineoplásicos o como agente único para sus indicaciones aprobadas [consulte *Indicaciones y modo de uso* (1.1, 1.2, 1.3, 1.4)] se ha demostrado en estudios adecuados y bien controlados de amivantamab intravenoso en combinación con otros antineoplásicos y como agente único.

- De los 421 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib en el estudio MARIPOSA, el 45 % tenía ≥65 años y el 12 % tenía ≥75 años de edad.
- De los 130 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con amivantamab intravenoso en combinación con carboplatin y pemetrexed en el estudio MARIPOSA-2, el 40 % tenía ≥65 años y el 10 % tenía ≥75 años de edad.
- De los 151 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con amivantamab intravenoso en combinación con carboplatin y pemetrexed en el estudio PAPILLON, el 37 % tenía ≥65 años y el 8 % tenía ≥75 años de edad.
- De los 302 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico tratados con amivantamab intravenoso como agente único en el estudio CHRYSALIS, el 39 % tenía ≥65 años y el 11 % tenía ≥75 años de edad.

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

11 DESCRIPCIÓN

RYBREVANT FASPRO es un medicamento de combinación fija que contiene amivantamab e hyaluronidase (recombinante humana).

- Amivantamab es un anticuerpo biespecífico basado en inmunoglobulina G1 humana con bajo contenido de fucosa dirigido contra los receptores EGF y MET, producido por la línea celular de mamífero (ovario de hámster chino [CHO]) utilizando tecnología de ADN recombinante que tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa.
- La hyaluronidase (humana recombinante) es una endoglicosidasa que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de fármacos coadministrados cuando se administra por vía subcutánea. Es una proteína monocaténaria glicosilada producida por células de CHO que contiene un plásmido de ADN que codifica un fragmento soluble de hyaluronidase humana (PH20). La hyaluronidase (humana recombinante) tiene un peso molecular de aproximadamente 61 kDa.

La inyección de RYBREVANT FASPRO™ (amivantamab e hyaluronidase-lpuj) es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a opalescente para uso subcutáneo que se suministra en una ampolla de dosis única con un pH de 5.7.

Cada ampolla monodosis de RYBREVANT FASPRO de 10 ml contiene 1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase (recombinante humana), edetate disodium (0.18 mg), glacial acetic acid (1.9 mg), methionine (10 mg), polysorbate 80 (6 mg), sodium acetate (22.1 mg), sacarosa (710 mg) y agua para inyección, USP.

Cada ampolla monodosis de RYBREVANT FASPRO de 14 ml contiene 2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase (recombinante humana), edetate disodium (0.25 mg), glacial acetic acid (2.6 mg), methionine (14 mg), polysorbate 80 (8.4 mg), sodium acetate (30.9 mg), sacarosa (994 mg) y agua para inyección, USP.

Cada ampolla monodosis de RYBREVANT FASPRO de 15 ml contiene 2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de hyaluronidase (recombinante humana), edetate disodium (0.27 mg), glacial acetic acid (2.8 mg), methionine (15 mg), polysorbate 80 (9 mg), sodium acetate (33.1 mg), sacarosa (1,065 mg) y agua para inyección, USP.

Cada ampolla monodosis de RYBREVANT FASPRO de 22 ml contiene 3,520 mg de amivantamab y 44,000 unidades de hyaluronidase (recombinante humana), edetate disodium (0.4 mg), glacial acetic acid (4.1 mg), methionine (22 mg), polysorbate 80 (13.2 mg), sodium acetate (48.6 mg), sacarosa (1,562 mg) y agua para inyección, USP.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

En estudios *in vitro* e *in vivo*, amivantamab pudo interrumpir las funciones de señalización de EGFR y MET al bloquear las uniones de ligandos y, en los modelos de mutación de delecciones del exón 19, sustituciones del exón 21 L858R e inserciones del exón 20 a través de la degradación de EGFR y MET. La presencia de EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite dirigir estas células para su destrucción por las células efectoras inmunes, como las células asesinas naturales y los macrófagos, a través de mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y trogocitosis, respectivamente.

El hialuronan es un polisacárido que se encuentra en la matriz extracelular del tejido subcutáneo. Es despolimerizado por la enzima hialuronidasa de origen natural. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronan tiene una vida media de aproximadamente 0.5 días.

La hialuronidasa aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo al despolimerizar el hialuronan. En las dosis administradas, la hialuronidasa de RYBREVANT FASPRO actúa transitoria y localmente. Los efectos de la hialuronidasa son reversibles y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restablece en 24 a 48 horas.

12.2 Farmacodinámica

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

12.3 Farmacocinética

La exposición y la acumulación de amivantamab después de las dosis recomendadas aprobadas se proporcionan en la Tabla 20. La exposición a amivantamab aumenta de forma proporcional a la dosis con todos los regímenes de administración recomendados. La concentración mínima máxima de amivantamab se observa normalmente al final de la administración semanal (día 1 del ciclo 2). La concentración de amivantamab en estado de equilibrio se alcanza aproximadamente en la semana 13.

Tabla 20: Exposición y acumulación de amivantamab

Dosis	Frecuencia	Media geométrica de la C_{min} , máx (CV %)	Media geométrica de la C_{min} , estado de equilibrio (CV %)	AUC _{1 semana} Acumulación
1,600 mg de amivantamab/ 20,000 unidades de hialuronidase a 2,240 mg de amivantamab/ 28,000 unidades de hialuronidase	cada 2 semanas	335 µg/ml (33 %)	206 µg/ml (39 %)	Aumento 3.5 veces
2,400 mg de amivantamab/ 30,000 unidades de hialuronidase a 3,360 mg de amivantamab/ 42,000 unidades de hialuronidase	cada 3 semanas	464 µg/ml (24 %)	218 µg/ml (42 %)	Aumento 4.5 veces
3,520 mg de amivantamab/ 44,000 unidades de hialuronidase a 4,640 mg de amivantamab/ 58,000 unidades de hialuronidase	cada 4 semanas	350 µg/ml (31 %)	129 µg/ml (52 %)	Aumento 4.8 veces

Se aleatorizó (1:1) a pacientes adultos con CPCNP para recibir RYBREVANT FASPRO o amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib en PALOMA-3, un ensayo abierto y aleatorizado. El criterio de valoración principal fue la C_{min} en estado de equilibrio de amivantamab (día 1 del ciclo 4) y el AUC_{día 1-15} del ciclo 2 de RYBREVANT FASPRO en comparación con amivantamab intravenoso. Otros criterios de valoración de la eficacia descriptivos fueron la tasa de respuesta global (ORR), la supervivencia sin progresión (PFS) y la supervivencia global (OS). La exposición a amivantamab tras la administración de RYBREVANT FASPRO y amivantamab intravenoso fue comparable.

- Con la dosis recomendada cada 2 semanas, las razones de medias geométricas (GMR) observadas (IC del 90 %) para el AUC_{día 1-15} del ciclo 2 fue de 1.03 (0.98, 1.09) y para la C_{min} en estado de equilibrio (día 1 del ciclo 4) fue de 1.43 (1.27, 1.61).
- Con la dosis recomendada cada 3 semanas, la GMR simulada (IC del 90 %) correspondiente a la concentración media entre los días 1 y 21 del ciclo 2 fue de 1.20 (1.15, 1.26) y la C_{min} en estado de equilibrio, de 1.32 (1.23, 1.42).

- Con la dosis recomendada cada 4 semanas, la GMR simulada (IC del 90 %) correspondiente a la concentración media entre los días 1 y 28 del ciclo 2 fue de 1.20 (1.15, 1.26) y la C_{min} en estado de equilibrio, de 1.01 (0.93, 1.09).

Absorción

La biodisponibilidad de amivantamab es del 67 % (15 %), con una mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de 3 días tras la administración de RYBREVANT FASPRO.

Distribución

El volumen aparente de distribución de amivantamab es de 5.7 l (24 %).

Eliminación

Amivantamab se elimina mediante depuraciones mediadas por objetivo saturables lineales y no lineales paralelas después de la administración subcutánea. La semivida terminal estimada de amivantamab es de 19 días (34 %), con una depuración lineal aparente asociada de 0.22 l/día (26 %).

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de amivantamab según la edad (rango: 28-85 años), la concentración basal de albúmina (rango: 26-51 g/l), sexo, raza, grupo étnico, insuficiencia renal leve y moderada (depuración de creatinina [CL_{cr}] de 29 a <90 ml/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft Gault), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ LSN y AST $>$ LSN) o (LSN <bilirrubina total $\leq$ 1.5 veces el ULN), estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), antecedentes de metástasis cerebrales y tipo de mutación primaria del EGFR. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CL_{cr} 15 a 29 ml/min) o la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total 1.5 a 3 veces el ULN) a grave (bilirrubina total $>$ 3 veces el ULN) sobre la farmacocinética de amivantamab.

Los aumentos de peso corporal elevaron el volumen de distribución y la eliminación de amivantamab. Con las dosis recomendadas, las exposiciones a amivantamab fueron comparables entre los pacientes que pesaban <80 kg y recibían 1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hialuronidase (dosis cada 2 semanas)/2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de hialuronidase (dosis cada 3 semanas)/3,520 mg de amivantamab y 44,000 unidades de hialuronidase (dosis cada 4 semanas) y los pacientes que pesaban $\geq$ 80 kg y recibían 2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hialuronidase (dosis cada 2 semanas)/3,360 mg de amivantamab y 42,000 unidades de hialuronidase (dosis cada 3 semanas)/4,640 mg de amivantamab y 58,000 unidades de hialuronidase (dosis cada 4 semanas).

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármacos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco (ADA) en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de RYBREVANT FASPRO, otros productos de amivantamab u otros productos de hialuronidase.

Durante el periodo de tratamiento de hasta 30 meses en los estudios PALOMA, PALOMA-2 y PALOMA-3, 3/729 de los pacientes (0.4 %) que recibieron RYBREVANT FASPRO como agente único o en combinación con lazertinib desarrollaron anticuerpos anti-amivantamab durante el tratamiento. Debido a la baja incidencia de anticuerpos anti-amivantamab, se desconoce el efecto de estos anticuerpos sobre la farmacocinética, seguridad o eficacia de los productos de amivantamab.

Durante el periodo de tratamiento de hasta 30 meses en PALOMA, PALOMA-2 y PALOMA-3, 66/741 pacientes (9 %) que recibieron RYBREVANT FASPRO como agente único o en combinación con lazertinib desarrollaron anticuerpos anti-hialuronidase (rHuPH20 humana recombinante) aparecidos durante el tratamiento y 2/66 pacientes (3 %) dieron positivo para los anticuerpos neutralizantes. No se identificaron efectos clínicamente significativos de los anticuerpos de anti-hialuronidase sobre la farmacocinética, seguridad o eficacia de RYBREVANT FASPRO.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

Las hialuronidasas se encuentran en la mayoría de los tejidos del organismo. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de la hialuronidasa. Además, cuando se administró hialuronidasa (humana recombinante) a monos cynomolgus durante 39 semanas en dosis de hasta 220,000 U/kg, que es más de 300 veces mayor que la dosis humana, no se observaron indicios de toxicidad para el aparato reproductor masculino o femenino mediante la vigilancia periódica de los parámetros en vida, p. ej., análisis del semen, concentraciones hormonales, ciclos menstruales y datos macroscópicos de patología, histopatología y peso de los órganos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de RYBRENT FASPRO se ha demostrado basándose en estudios adecuados y bien controlados de amivantamab intravenoso:

- en combinación con lazertinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA [consulte Indicaciones y modo de uso (1.1)]
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR o posteriormente [consulte Indicaciones y modo de uso (1.2)]
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA [consulte Indicaciones y modo de uso (1.3)]
- como un único agente para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, según se detecte mediante una prueba aprobada por la FDA, cuya enfermedad había progresado durante la quimioterapia a base de platino o posteriormente [consulte Indicaciones y modo de uso (1.4)]

14.1 Tratamiento de primera línea del CPCNP con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R - Amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib

MARIPOSA

La eficacia de amivantamab intravenoso, en combinación con lazertinib, se evaluó en MARIPOSA (NCT04487080), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado y activo. Los pacientes elegibles debían tener CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R de EGFR identificadas mediante pruebas locales, no susceptibles de tratamiento curativo. Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables podían inscribirse.

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

- Los pacientes recibieron amivantamab intravenoso a 1,050 mg (para pacientes <80 kg) o 1,400 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 2 semanas de allí en adelante a partir de la semana 5 en combinación con lazertinib, 240 mg por vía oral una vez al día.
- Osimertinib administrado en una dosis de 80 mg por vía oral una vez al día.

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

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

Un total de 858 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente entre los dos grupos del estudio, 429 al grupo de amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib y 429 al grupo de osimertinib. La mediana de edad fue de 63 años (rango: 25-88) años; 61 % era mujer; 58 % era asiático; 38 % era blanco; 1.6 % era indio americano o nativo de Alaska; 0.8 % era negro o afroamericano; 0.2 % era nativo de Hawái u otras islas del Pacífico; 0.6 % era de raza desconocida o múltiples razas; y 12 % era hispano o latino. El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue 0 (34 %) o 1 (66 %); el 69 % nunca había fumado; el 41 % tenía metástasis cerebrales previas; y el 89 % tenía cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial. El 60 % de los pacientes tenía tumores que albergaban deleciones del exón 19 y el 40 % restante tenía mutaciones de sustitución del exón 21 L858R.

Entre los 858 pacientes con deleción del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R que fueron aleatorizados entre el grupo de amivantamab intravenoso más lazertinib frente al grupo de osimertinib, las muestras de tejido disponibles de 544 (63 %) pacientes tuvieron resultados evaluables cuando se analizaron retrospectivamente mediante la prueba cobas EGFR Mutation Test v2. De los 544 pacientes con resultados evaluables, 527 (97 %) fueron positivos para la deleción del exón 19 del EGFR o las mutaciones de sustitución L858R, mientras que 17 (3 %) fueron negativos. Las muestras de plasma disponibles de los pacientes

se analizaron retrospectivamente mediante una prueba aprobada por la FDA para confirmar el estado del biomarcador.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la PFS mediante la evaluación BICR y la OS de amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib en comparación con osimertinib (consulte la Tabla 21 y las Figuras 1 y 2).

Los resultados de eficacia de amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Resultados de eficacia en MARIPOSA mediante evaluación de BICR

	Amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Cantidad de eventos (%)	192 (45)	252 (59)
Mediana, meses (IC del 95 %)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR ^{1,2} (IC del 95 %); valor p ^{1,3}	0.70 (0.58, 0.85); p = 0.0002	
Supervivencia general (OS)		
Cantidad de eventos (%)	173 (40)	217 (51)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NA (42.9, NE)	36.7 (33.4, 41.0)
HR ^{1,2} (IC del 95 %); valor p ^{1,3}	0.75 (0.61, 0.92); p = 0.0048	
Tasa de respuesta general (ORR) ⁴		
ORR, % (IC del 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 del 95 %), meses	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)
Pacientes con DOR ≥6 meses ⁶ , %	86	85
Pacientes con DOR ≥12 meses ⁶ , %	68	57

IC = intervalo de confianza; NR = No alcanzado; NE = no estimable

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

² Regresión estratificada de riesgos proporcionales de Cox.

³ Prueba de rangos logarítmicos estratificada.

⁴ Respuestas confirmadas basadas en la población ITT.

⁵ En personas que respondieron confirmadas.

⁶ Basado en las tasas observadas.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPCNP no tratados previamente mediante evaluación BICR

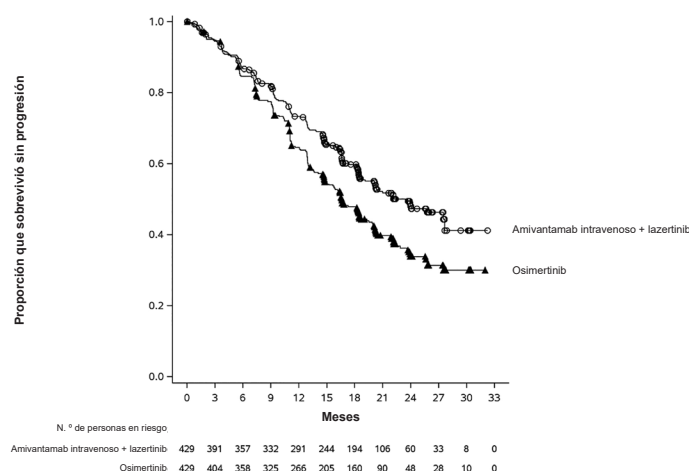
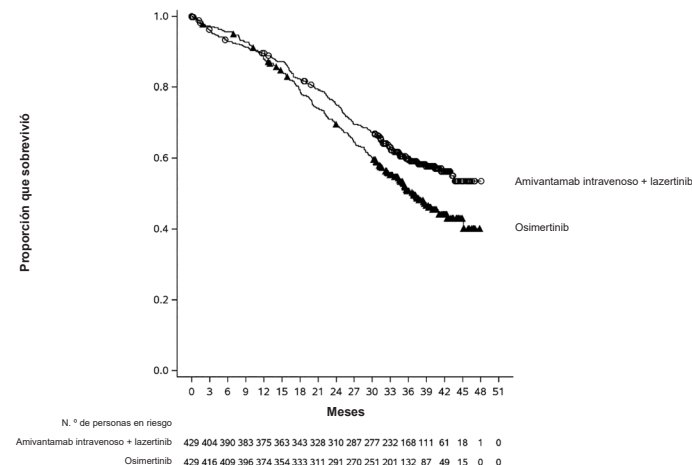


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de OS en pacientes con CPCNP no tratados previamente



De todos los pacientes aleatorizados (n = 858), 367 (43 %) tenían lesiones intracraneales basales evaluadas mediante BICR utilizando RECIST modificado. En la Tabla 22, se resumen los resultados de los análisis preespecificados de la ORR intracraneal y la DOR por BICR en el subconjunto de pacientes con lesiones intracraneales al inicio del estudio para el grupo de amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib y el grupo de osimertinib.

Tabla 22: Análisis exploratorio de ORR y DOR intracraneal mediante evaluación BICR en sujetos con lesiones intracraneales al inicio del estudio

	Amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib (N = 180)	Osimertinib (N = 187)
Evaluación de la respuesta del tumor intracraneal		
ORR intracraneal ¹ , % (IC del 95 %)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
Respuesta completa, %	55	52
DOR intracraneal²		
Cantidad de encuestados	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 personas que respondieron confirmadas

³ Basado en las tasas observadas

14.2 CPCNP tratado previamente con delecciones del exón 19 de EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R - Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed

MARIPOSA-2

La eficacia de amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed se evaluó en MARIPOSA-2 (NCT04988295), un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico. Los pacientes elegibles debían tener CPCNP localmente avanzado o metastásico con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R, cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con osimertinib o posteriormente. Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables podían inscribirse. Los pacientes fueron aleatorizados (1:2:2) para recibir amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed (amivantamab intravenoso-CP, N = 131), carboplatín y pemetrexed (CP, N = 263), o amivantamab intravenoso como parte de otro régimen combinado. La evaluación de la eficacia para el tratamiento del CPCNP metastásico se basó en la comparación entre:

- Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed. Se administró amivantamab por vía intravenosa a 1,400 mg (para pacientes <80 kg) o 1,750 mg (para pacientes ≥80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1,750 mg (para pacientes <80 kg) o 2,100 mg (para pacientes ≥80 kg) a partir de la semana 7 hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Quimioterapia basada en platino con carboplatín y pemetrexed.

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

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

La principal medida de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS), evaluada mediante una revisión central independiente y ciega (BICR). La supervivencia global (OS) y la tasa de respuesta global (ORR) evaluadas por BICR fueron medidas de resultado secundarias clave.

Se aleatorizó un total de 394 pacientes entre los dos grupos, 131 al grupo de amivantamab intravenoso-CP y 263 al grupo de CP. La mediana de edad fue de 62 años (rango: 31 a 85) años, con un 38 % de pacientes ≥65 años de edad; el 60 % era mujer; y el 48 % era asiático y el 46 % era blanco; el 1 % era indio americano o nativo de Alaska; el 1 % era negro o afroamericano; el 0.5 % era de razas múltiples y el 2.8 % era de raza no declarada o raza desconocida; el 8 % era hispano o latino. El estado funcional inicial del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue 0 (40 %) o 1 (60 %); el 65 % nunca había fumado; el 45 % tenía metástasis cerebrales previas; y el 99.7 % tenía cáncer en estadio IV en el momento de la inscripción en el estudio.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS mediante BICR para amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed en comparación con carboplatín y pemetrexed.

En la Tabla 23, se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 23: Resultados de eficacia en MARIPOSA-2

	Amivantamab intravenoso con carboplatin y pemetrexed (N = 131)	Carboplatin y pemetrexed (N = 263)
Supervivencia libre de progresión (PFS) ¹		
Cantidad de eventos	74 (56 %)	171 (65 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	6.3 (5.6, 8.4)	4.2 (4.0, 4.4)
HR (IC del 95 %) ^{2,3} ; valor p ^{2,4}	0.48 (0.36, 0.64); p<0.0001	
Tasa de respuesta general ^{1,5}		
ORR, % (IC del 95 %)	53 % (44, 62)	29 % (23, 35)
Valor p ^{2,6}	p<0.0001	
Respuesta completa	0.8 %	0 %
Respuesta parcial	52 %	29 %
Duración de la respuesta ^{1,5} (DOR)		
Mediana (IC del 95 %), meses	6.9 (5.5, NE)	5.6 (4.2, 9.6)

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable

¹ Revisión central independiente cegada por RECIST v1.1.

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

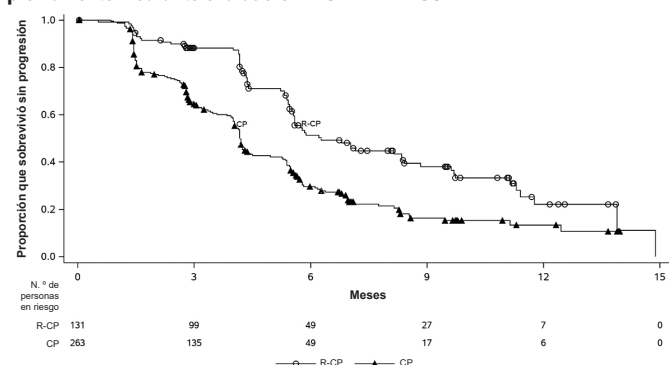
³ Regresión estratificada de riesgos proporcionales de Cox.

⁴ Prueba de rangos logarítmicos estratificada.

⁵ Respuestas confirmadas.

⁶ Análisis de regresión logística estratificada.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de PFS en pacientes con CPCNP tratados previamente mediante evaluación BICR: MARIPOSA-2



En el segundo análisis provisional especificado previamente de la OS, con el 85 % de las muertes necesarias para el análisis final, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la OS. La OS mediana fue de 17.7 meses (IC del 95 %: 16.0, 22.4) en el grupo de ACP y 15.3 meses (IC del 95 %: 13.7, 16.8) en el grupo de CP, con una proporción de riesgo de 0.73 (IC del 95 %: 0.54, 0.99).

Los pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables fueron elegibles para la aleatorización en MARIPOSA-2. Al inicio del tratamiento se realizó una evaluación basal de la enfermedad, incluida

una resonancia magnética (RM) cerebral. Todos los pacientes se sometieron a resonancias magnéticas cerebrales seriadas durante el ensayo.

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

14.3 Tratamiento de primera línea del CPCNP con mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR - Amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed

PAPILLON

La eficacia de amivantamab intravenoso se evaluó en PAPILLON (NCT04538664), en un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto. Los pacientes elegibles debían tener CPCNP localmente avanzado o metastásico no tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, enfermedad medible según RECIST v1.1, estado funcional (EF) ≤ 1 del 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 hubieran 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 los pacientes con antecedentes médicos de enfermedad pulmonar intersticial o EPI activa.

Se aleatorizó a un total de 308 pacientes 1:1 para recibir amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed (n = 153) o carboplatín y pemetrexed (n = 155). Los pacientes recibieron amivantamab intravenoso por vía intravenosa a 1,400 mg (para pacientes <80 kg) o 1,750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) una vez por semana durante 4 semanas, luego cada 3 semanas con una dosis de 1,750 mg (para pacientes <80 kg) o 2,100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) a partir de la semana 7 hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El carboplatín se administró por vía intravenosa en el área bajo la curva concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas, durante un máximo de 12 semanas. Pemetrexed se administró por vía intravenosa en 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta el progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes fueron estratificados según el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 o 1) y metástasis cerebrales previas (sí o no). La medida de resultado de eficacia primaria fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR). Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron la tasa de respuesta general (ORR), la duración de la respuesta (DOR) y la supervivencia general (OS). Se permitió el cruce a amivantamab intravenoso como agente único en pacientes que habían confirmado el progreso de la enfermedad con carboplatín y pemetrexed.

La mediana de edad fue de 62 años (rango: 27 a 92) años, con un 40 % de los pacientes ≥ 65 años de edad; el 58 % era mujer; el 61 % era asiático y el 36 % era blanco; el 0.7 % era negro o afroamericano y no se informó de la raza en el 2.3 % de los pacientes; el 93 % no era hispano ni latino. El estado funcional inicial del ECOG era 0 (35 %) o 1 (65 %); el 58 % nunca fueron fumadores; el 23 % tenían antecedentes de metástasis cerebral y el 84 % tenían 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 aleatoriamente a amivantamab intravenoso en combinación con carboplatín y pemetrexed en comparación con carboplatín y pemetrexed.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 24 y la Figura 4.

Tabla 24: Resultados de eficacia en PAPILLON

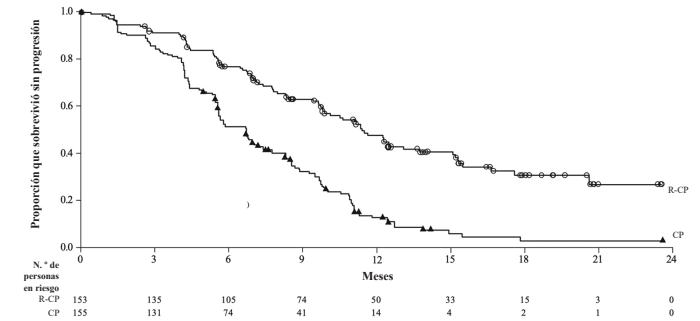
	Amivantamab intravenoso con carboplatín y pemetrexed (N = 153)	Carboplatín y pemetrexed (N = 155)
Supervivencia libre de progresión (PFS)		
Cantidad de eventos (%)	84 (55)	132 (85)
Mediana, meses (IC del 95 %)	11.4 (9.8, 13.7)	6.7 (5.6, 7.3)
HR (IC del 95 %)	0.40 (0.30, 0.53)	
Valor p	p<0.0001	
Tasa de respuesta general (ORR) ¹		
ORR, % (IC del 95 %)	67 (59, 75)	36 (29, 44)
Respuesta completa, %	4	1
Respuesta parcial, %	63	36
Duración de respuesta (DdR) ²		
Mediana (IC del 95 %), meses	10.1 (8.5, 13.9)	5.6 (4.4, 6.9)

IC = intervalo de confianza

¹ Respuestas confirmadas.

² En personas que respondieron confirmadas.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de PFS en pacientes con CPCNP no tratados previamente mediante evaluación BICR: Estudio PAPILLON



Si bien los resultados de OS eran inmaduros en el análisis actual, con el 44 % de las muertes preespecificadas para el análisis final informadas, no se observó ninguna tendencia hacia un deterioro. Setenta y cinco (48 %) de los pacientes tratados pasaron del grupo de carboplatín y pemetrexed después de la confirmación del progreso de la enfermedad para recibir amivantamab intravenoso como agente único.

14.4 CPCNP tratado previamente con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR - Amivantamab intravenoso como agente único

CHRYSLIS

La eficacia de amivantamab intravenoso se evaluó en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR en un ensayo clínico multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes (CHRYSLIS, NCT02609776). El estudio incluyó a pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad había progresado durante o después de la quimioterapia a base de platino. Los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas y los pacientes con antecedentes de EPI que requirieron tratamiento prolongado con esteroides u otros agentes inmunosupresores en los últimos 2 años no fueron elegibles para el estudio.

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

Los pacientes recibieron amivantamab intravenoso a 1,050 mg (para el peso corporal inicial del paciente de <80 kg) o 1,400 mg (para el peso corporal inicial del paciente de ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 2 semanas hasta el progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La principal medida de resultado de eficacia fue la tasa de respuesta global (ORR) de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) según la evaluación de Blind Independent Central Review (BICR). Una medida de resultado de eficacia adicional fue la duración de la respuesta (DOR) por BICR.

La población de eficacia incluyó 81 pacientes con CPCNP con mutación de inserción del exón 20 de EGFR con enfermedad medible que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de platino. La mediana de edad fue de 62 años (rango: 42 a 84) años, el 59 % era mujer; el 49 % era asiático; el 37 % era blanco; el 2.5 % era negro; el 74 % tenía un peso corporal inicial <80 kg; el 95 % tenía adenocarcinoma; y el 46 % había recibido inmunoterapia previa. La mediana de la cantidad de líneas de tratamiento previo fue de 2 (intervalo: 1 a 7). Al inicio del estudio, el 67 % tenía un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1; el 53 % nunca había fumado; todos los pacientes tenían enfermedad metastásica; y el 22 % había sido tratado previamente por metástasis cerebrales.

En la Tabla 25, se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 25: Resultados de eficacia para CHRYSLIS

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

Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

NE = No estimable, IC = intervalo de confianza.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

La inyección de RYBREVANT FASPRO™ (amivantamab e hyaluronidase-lpuj) es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a opalescente para uso subcutáneo que se suministra de la siguiente manera:

Concentración	NDC
1,600 mg de amivantamab y 20,000 unidades de hyaluronidase por 10 ml (160 mg y 2,000 unidades por ml)	NDC 57894-510-01
2,240 mg de amivantamab y 28,000 unidades de hyaluronidase por 14 ml (160 mg y 2,000 unidades por ml)	NDC 57894-514-01
2,400 mg de amivantamab y 30,000 unidades de hyaluronidase por 15 ml (160 mg y 2,000 unidades por ml)	NDC 57894-515-01
3,520 mg de amivantamab y 44,000 unidades de hyaluronidase por 22 ml (160 mg y 2,000 unidades por ml)	NDC 57894-522-01

Almacenamiento y manipulación

Guarde las ampollas de RYBREVANT FASPRO en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original para protegerlo de la luz. No congelar. No agitar.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la administración

Informe a los pacientes que RYBREVANT FASPRO puede causar hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración, la mayoría de las cuales pueden ocurrir con la primera inyección. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato en caso de tener signos y síntomas de reacciones relacionadas con la administración durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Informe a los pacientes que RYBREVANT FASPRO puede causar enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato en caso de tener síntomas respiratorios nuevos o que empeoran durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Eventos tromboembólicos venosos (TEV) con el uso concomitante con lazertinib

Informe a los pacientes que cuando RYBREVANT FASPRO se usa en combinación con lazertinib, puede causar eventos tromboembólicos venosos (TEV) graves y potencialmente mortales, como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Advierta a los pacientes que se recomienda usar anticoagulación profiláctica durante los cuatro primeros meses de tratamiento. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato en caso de tener signos y síntomas de TEV durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Reacciones adversas dermatológicas

Informe a los pacientes que RYBREVANT FASPRO puede causar reacciones adversas dermatológicas. Advierta a los pacientes que se recomienda el uso profiláctico de antibióticos orales a partir del día 1 durante las primeras 12 semanas de tratamiento y, una vez finalizado el tratamiento antibiótico oral, de una loción antibiótica tópica en el cuero cabelludo durante los siguientes 9 meses de tratamiento. Aconseje a los pacientes que utilicen un hidratante no comedogénico de la piel (formulación a base de ceramida u otras formulaciones que proporcionen una hidratación duradera de la piel y excluyan los componentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto el cuero cabelludo) y solución de chlorhexidine al 4 % para lavarse las manos y los pies durante el tratamiento. Aconseje a los pacientes que limiten la exposición directa al sol durante el tratamiento y 2 meses después de este, que usen ropa protectora y que utilicen protector solar de amplio espectro con protección UVA/UVB para reducir el riesgo y la gravedad de reacciones adversas dermatológicas [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

Toxicidad ocular

Informe a los pacientes que RYBREVANT FASPRO puede causar toxicidad ocular. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su oftalmólogo si desarrollan síntomas oculares y recomiende la suspensión de las lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

Paroniquia/Toxicidad de las uñas

Informe a los pacientes que RYBREVANT FASPRO puede causar paroniquia. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica para detectar signos o síntomas de paroniquia [consulte Reacciones adversas (6.1)].

Toxicidad embriofetal

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto, que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO y durante 3 meses después de la dosis final, y que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado [consulte Advertencias y precauciones (5.6) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

Lactancia

Se debe informar a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO y durante 3 meses después de la dosis final [consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)].

Fabricado por:

Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, EE. UU.
Número de licencia de los EE. UU. 1864

Halozyme, Inc.
San Diego, CA 92130, EE. UU.
Número de licencia de los EE. UU. 2187

Para información de patentes: www.janssenpatents.com
© Johnson & Johnson and its affiliates 2025-2026

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
RYBREVANT (RYE-breh-vant) FASPRO™ (Fas-pro)
(amivantamab e hyaluronidase-lpuj)
inyección para uso subcutáneo

¿Qué es RYBREVANT FASPRO?

RYBREVANT FASPRO es un medicamento recetado que se utiliza para tratar a adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que se ha extendido a otras partes del cuerpo (metastásico) o que no puede extirparse mediante cirugía, y que presenta ciertas anomalías en el gen o genes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):

- en combinación con lazertinib como tratamiento de primera línea para el CPCNP
- en combinación con carboplatin y pemetrexed para el CPCNP en personas cuya enfermedad ha empeorado durante o después del tratamiento con un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR
- en combinación con carboplatin y pemetrexed como tratamiento de primera línea para el CPCNP
- solo para el tratamiento del CPCNP en personas cuya enfermedad ha empeorado durante o después de la quimioterapia a base de platino.

Su proveedor de atención médica realizará una prueba para asegurarse de que RYBREVANT FASPRO sea adecuado para usted.

Se desconoce si RYBREVANT FASPRO es seguro y eficaz para niños.

No reciba RYBREVANT FASPRO si es alérgico a la hyaluronidase o a cualquiera de los componentes de RYBREVANT FASPRO. Consulte al final de este prospecto la lista completa de componentes de RYBREVANT FASPRO.

Antes de recibir RYBREVANT FASPRO, comuníquelo a su proveedor de atención médica todas sus enfermedades, incluso si usted:

- tiene antecedentes de problemas pulmonares o respiratorios además de cáncer.
- está embarazada o planea quedar embarazada. RYBREVANT FASPRO puede dañar al feto.

Mujeres con capacidad reproductiva:

- Su proveedor de atención médica debe hacerle una prueba de embarazo antes de que comience el tratamiento con RYBREVANT FASPRO.
- Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses después de su última dosis de RYBREVANT FASPRO.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si RYBREVANT FASPRO pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento y durante 3 meses después de su última dosis de RYBREVANT FASPRO.

Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré RYBREVANT FASPRO?

- Su médico le administrará RYBREVANT FASPRO mediante una inyección bajo la piel (inyección subcutánea), en la zona del estómago (abdomen).
- RYBREVANT FASPRO se inyecta durante unos 5 minutos por cada inyección.
- Su proveedor de atención médica decidirá el tiempo que debe transcurrir entre una dosis y otra así como también cuántos tratamientos recibirá.
- Su proveedor de atención médica le dará medicamentos antes de cada dosis de RYBREVANT FASPRO para ayudar a reducir el riesgo y la gravedad de reacciones alérgicas y relacionadas con la inyección.
- Su proveedor de atención médica podrá administrarle medicamentos además de RYBREVANT FASPRO para reducir el riesgo y la intensidad de las reacciones cutáneas y ungueales.
- RYBREVANT FASPRO puede administrarse en combinación con los medicamentos carboplatin y pemetrexed. Si tiene alguna pregunta sobre estos medicamentos, consulte a su proveedor de atención médica.
- Si su tratamiento con RYBREVANT FASPRO se administra en combinación con el medicamento lazertinib, debe tomar su dosis de lazertinib por vía oral en cualquier momento antes de su inyección de RYBREVANT FASPRO.
- Si falta a alguna cita, comuníquese con su proveedor de atención médica lo antes posible para reprogramarla.

¿Qué debo evitar mientras recibo RYBREVANT FASPRO?

RYBREVANT FASPRO puede provocar reacciones cutáneas. Debe limitar su tiempo de exposición al sol durante el tratamiento y por 2 meses después de su tratamiento con RYBREVANT FASPRO. Use ropa protectora y use protector solar de amplio espectro durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RYBREVANT FASPRO?

RYBREVANT FASPRO puede causar efectos secundarios graves, entre ellos, los siguientes:

- **Reacciones alérgicas y relacionadas con la inyección.** Las reacciones alérgicas y relacionadas con la inyección son frecuentes y pueden ser severas o graves. Comuníquese a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas durante o después de su inyección de RYBREVANT FASPRO:
 - Dificultad para respirar
 - Fiebre
 - Escalofríos
 - Rubefacción
 - Malestar en el pecho
 - Mareos o aturdimiento
 - Vómitos
- **Problemas pulmonares.** RYBREVANT FASPRO puede causar problemas pulmonares que pueden causar la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los del cáncer de pulmón. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene síntomas pulmonares nuevos o que empeoran, que incluyen:
 - Dificultad para respirar
 - Tos
 - Fiebre
- **Problemas de coágulos de sangre.** RYBREVANT FASPRO, cuando se administra en combinación con lazertinib, puede causar coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) o los pulmones (embolia pulmonar) que pueden causar la muerte. Su proveedor de atención médica puede recetarle medicamentos para prevenir la formación de coágulos durante los 4 primeros meses de tratamiento. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene signos y síntomas de coágulos de sangre, que incluyen:
 - Hinchazón, dolor o sensibilidad en la pierna
 - Dolor en el pecho repentino e inexplicado
 - Dificultad para respirar
- **Problemas de la piel.** RYBREVANT FASPRO puede causar erupciones graves, como ampollas, descamación, dolor y llagas en la piel, enrojecimiento, protuberancias elevadas similares al acné, picazón y piel seca. Su proveedor de atención médica puede comenzar a administrarle un antibiótico durante los primeros 3 meses de tratamiento, seguido de una loción antibiótica para el cuero cabelludo durante los siguientes 9 meses. Durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO, debe aplicarse un hidratante cutáneo no comedogénico (no obstruye los poros) (basado en ceramida u otros tipos de hidratantes que proporcionan una hidratación duradera de la piel y no incluyen componentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto el cuero cabelludo) y lavarse las manos y los pies todos los días con solución de chlorhexidine al 4 %. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguna reacción cutánea. Su proveedor de atención médica puede tratarlo con un medicamento o enviarlo a ver a un especialista en piel (dermatólogo) si tiene reacciones cutáneas durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO. Consulte **"¿Qué debo evitar mientras recibo RYBREVANT FASPRO?"**
- **Problemas oculares.** RYBREVANT FASPRO puede causar problemas oculares. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene síntomas de problemas oculares que pueden incluir:
 - dolor de ojos
 - inflamación de los párpados
 - ojos secos
 - enrojecimiento de los ojos
 - visión borrosa
 - cambios en la visión
 - picazón en los ojos
 - lagrimeo excesivo
 - sensibilidad a la luz

Es posible que su proveedor de atención médica lo envíe a ver a un especialista en ojos (oftalmólogo) si tiene problemas oculares nuevos o que empeoran durante el tratamiento con RYBREVANT FASPRO. No debe utilizar lentes de contacto hasta que un proveedor de atención médica compruebe sus síntomas oculares.

Los efectos secundarios más frecuentes de RYBREVANT FASPRO en combinación con lazertinib incluyen los siguientes:

- sarpullido
- piel infectada alrededor de la uña
- dolor muscular y de las articulaciones
- sentirse muy cansado
- llagas en la boca
- inflamación de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
- náuseas
- diarrea
- vómitos
- estreñimiento
- falta de apetito
- dolor de cabeza
- cambios en determinados análisis de sangre

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RYBREVANT FASPRO? (continuación)

A continuación, se enumeran los efectos secundarios más frecuentes observados con amivantamab intravenoso (IV), que pueden aparecer con RYBREVANT FASPRO.

Los efectos secundarios más frecuentes de amivantamab intravenoso en combinación con lazertinib incluyen los siguientes:

- sarpullido
- piel infectada alrededor de la uña
- reacciones relacionadas con la infusión
- dolor muscular y de las articulaciones
- llagas en la boca
- inflamación de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
- sensación inusual en la piel (como hormigueo o sensación de hormigueo)
- sentirse muy cansado
- diarrea
- estreñimiento
- COVID-19
- hemorragia
- piel seca
- falta de apetito
- comezón
- náuseas
- cambios en determinados análisis de sangre

Los efectos secundarios más comunes de amivantamab intravenoso en combinación con carboplatin y pemetrexed incluyen:

- sarpullido
- piel infectada alrededor de la uña
- reacciones relacionadas con la infusión
- sentirse muy cansado
- náuseas
- llagas en la boca
- estreñimiento
- inflamación de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
- falta de apetito
- dolor muscular y de las articulaciones
- vómitos
- COVID-19
- cambios en determinados análisis de sangre

Los efectos secundarios más frecuentes de amivantamab intravenoso cuando se administra solo son:

- sarpullido
- reacciones relacionadas con la infusión
- piel infectada alrededor de la uña
- dolor muscular y de las articulaciones
- dificultad para respirar
- náuseas
- inflamación de manos, tobillos, pies, cara o todo el cuerpo
- tos
- sentirse muy cansado
- llagas en la boca
- estreñimiento
- vómitos
- cambios en determinados análisis de sangre

Su proveedor de atención médica puede interrumpir temporalmente, disminuir su dosis o suspender por completo el tratamiento con RYBREVANT FASPRO si tiene ciertos efectos secundarios.

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

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general acerca del uso seguro y efectivo de RYBREVANT FASPRO.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre RYBREVANT FASPRO redactada especialmente para profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los componentes de RYBREVANT FASPRO?

Componente activo: amivantamab e hyaluronidase-lpuj

Componentes inactivos: edetate disodium, glacial acetic acid, methionine, polysorbate 80, sodium acetate, sacarosa y agua para inyección.

Fabricado por: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, EE. UU. Número de licencia de los EE. UU. 1864

Halozyme, Inc., San Diego, CA 92130, EE. UU. Número de licencia de los EE. UU. 2187

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2025-2026

Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736 o visite www.RYBREVANT.com.

La Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 02/2026

cp-557010v2