

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rybrevent 1600 mg solución inyectable
Rybrevent 2240 mg solución inyectable
Rybrevent 2400 mg solución inyectable
Rybrevent 3520 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rybrevent 1600 mg solución inyectable

Un ml de solución inyectable contiene 160 mg de amivantamab.
Un vial de 10 ml de solución inyectable contiene 1 600 mg de amivantamab.

Rybrevent 2240 mg solución inyectable

Un ml de solución inyectable contiene 160 mg de amivantamab.
Un vial de 14 ml de solución inyectable contiene 2 240 mg de amivantamab.

Rybrevent 2400 mg solución inyectable

Un ml de solución inyectable contiene 160 mg de amivantamab.
Un vial de 15 ml de solución inyectable contiene 2 400 mg de amivantamab.

Rybrevent 3520 mg solución inyectable

Un ml de solución inyectable contiene 160 mg de amivantamab.
Un vial de 22 ml de solución inyectable contiene 3 520 mg de amivantamab.

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

Excipiente con efecto conocido:

Un ml de solución contiene 0,6 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
La solución es de incolora a color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rybrevent formulación subcutánea está indicado:

- en combinación con lazertinib para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR.
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR.
- como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino.

4.2 Posología y forma de administración

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

Antes de iniciar el tratamiento con Rybrevant formulación subcutánea, se deben determinar el estado de las mutaciones del EGFR en muestras de tejido tumoral o plasma mediante un método de diagnóstico validado. Si no se detecta ninguna mutación en una muestra de plasma, se debe analizar tejido tumoral, siempre que se disponga de una cantidad suficiente de tejido con una calidad adecuada, debido al potencial de resultados falsos negativos de los análisis de plasma. Una vez determinado el estado de las mutaciones del EGFR, no es necesario repetir las pruebas (ver sección 5.1).

La formulación subcutánea de Rybrevant debe ser administrada por un profesional sanitario con acceso a soporte médico apropiado para manejar las reacciones relacionadas con la administración si se producen.

Para los pacientes que reciben actualmente la formulación intravenosa de amivantamab, Rybrevant formulación subcutánea se puede usar como alternativa a la formulación intravenosa de amivantamab empezando en la siguiente dosis programada.

Para los pacientes que reciben actualmente Rybrevant formulación subcutánea en una pauta de administración cada 2 semanas, se puede usar una pauta posológica de administración cada 4 semanas como alternativa, empezando en la siguiente dosis programada.

Posología

Se debe administrar medicación previa para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la administración con Rybrevant formulación subcutánea (ver más adelante «Modificación de la dosis» y «Medicamentos concomitantes recomendados»).

Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib o en monoterapia

Las dosis recomendadas de Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib o en monoterapia en función del peso corporal en el momento de referencia se indican en la Tabla 1 (administración cada 4 semanas) y en la Tabla 2 (administración cada 2 semanas).

Tabla 1: Dosis recomendada de Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib o en monoterapia (administración cada 4 semanas)

Peso corporal en el momento de referencia*	Dosis recomendada	Calendario
Menos de 80 kg	1 600 mg	• Semanal (total de 4 dosis) desde la semana 1 a la semana 4
	3 520 mg	• Cada 4 semanas desde la semana 5 en adelante
Mayor o igual a 80 kg	2 240 mg	• Semanal (total de 4 dosis) desde la semana 1 a la semana 4
	4 640 mg	• Cada 4 semanas desde la semana 5 en adelante

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

Tabla 2 Dosis recomendada de Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib o en monoterapia (administración cada 2 semanas)

Peso corporal en el momento de referencia*	Dosis recomendada	Calendario
Menos de 80 kg	1 600 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Semanal (total de 4 dosis) desde la semana 1 a la semana 4 • Cada 2 semanas desde la semana 5 en adelante
Mayor o igual a 80 kg	2 240 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Semanal (total de 4 dosis) desde la semana 1 a la semana 4 • Cada 2 semanas desde la semana 5 en adelante

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

Cuando se administra en combinación con lazertinib, se recomienda administrar Rybrevant formulación subcutánea en cualquier momento después de lazertinib si se administra el mismo día. Consulte la sección 4.2 de la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre la dosis recomendada de lazertinib.

Rybrevant formulación subcutánea en combinación con carboplatino y pemetrexed

Las dosis recomendadas de Rybrevant formulación subcutánea cuando se usa en combinación con carboplatino y pemetrexed en función del peso corporal en el momento de referencia se indican en la Tabla 3.

Tabla 3: Dosis recomendada de Rybrevant formulación subcutánea en combinación con carboplatino y pemetrexed (administración cada 3 semanas)

Peso corporal en el momento de referencia*	Dosis recomendada	Calendario
Menos de 80 kg	1 600 mg	Primera dosis el día 1 de la semana 1
	2 400 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Semanal (total de 3 dosis) desde la semana 2 a la semana 4 • Cada 3 semanas desde la semana 7 en adelante
Mayor o igual a 80 kg	2 240 mg	Primera dosis el día 1 de la semana 1
	3 360 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Semanal (total de 3 dosis) desde la semana 2 a la semana 4 • Cada 3 semanas desde la semana 7 en adelante

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

Cuando se usa en combinación con carboplatino y pemetrexed, Rybrevant formulación subcutánea se debe administrar después de carboplatino y pemetrexed en el siguiente orden: pemetrexed, carboplatino y después Rybrevant. Ver sección 5.1 y la ficha técnica del fabricante para conocer la pauta posológica de carboplatino y pemetrexed.

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rybrevant formulación subcutánea hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Administración cada 4 semanas o cada 2 semanas: si se olvida una dosis de Rybrevant formulación subcutánea entre la semana 1 y la semana 4, esta se debe administrar en el plazo de 24 horas. Si se olvida una dosis de Rybrevant formulación subcutánea desde la semana 5 en adelante, esta se debe administrar en el plazo de 7 días.

Administración cada 3 semanas: si se olvida una dosis de Rybrevant formulación subcutánea entre la semana 1 y la semana 3, esta se debe administrar en el plazo de 24 horas. Si se olvida una dosis de Rybrevant formulación subcutánea desde la semana 4 en adelante, esta se debe administrar en el plazo de 7 días.

Si la dosis olvidada no se administra de acuerdo a esta pauta, la dosis olvidada no se debe administrar y la dosis siguiente se debe administrar conforme a la pauta posológica normal.

Modificación de la dosis

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

Si se utiliza en combinación con lazertinib, consulte la sección 4.2 de la ficha técnica de lazertinib para obtener información sobre las modificaciones de dosis.

Tabla 4 Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas

Dosis*	Dosis tras la 1 ^a interrupción por reacción adversa	Dosis tras la 2 ^a interrupción por reacción adversa	Dosis tras la 3 ^a interrupción por reacción adversa
1 600 mg	1 050 mg	700 mg	Discontinuar de forma permanente Rybrevant formulación subcutánea
2 240 mg	1 600 mg	1 050 mg	
2 400 mg	1 600 mg	1 050 mg	
3 360 mg	2 240 mg	1 600 mg	
3 520 mg	2 400 mg	1 600 mg	
4 640 mg	3 360 mg	2 240 mg	

* Dosis a la que se produjo la reacción adversa

Reacciones relacionadas con la administración

Se debe administrar medicación previa para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la administración con Rybrevant formulación subcutánea (ver «Medicamentos concomitantes recomendados»).

Se deben interrumpir las inyecciones al primer signo de reacciones relacionadas con la administración. Se deben administrar medicamentos de apoyo adicionales (p. ej., glucocorticoides, antihistamínicos, antipiréticos y antieméticos adicionales) según esté clínicamente indicado (ver sección 4.4).

- Grado 1-3 (leve-grave): tras la recuperación de los síntomas, reanudar las inyecciones de Rybrevant formulación subcutánea. Se deben administrar los medicamentos concomitantes en la siguiente dosis incluida dexametasona (20 mg) o equivalente (ver Tabla 5).
- Grado 3 recurrente o grado 4 (potencialmente mortal): Suspender permanentemente Rybrevant.

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

Al inicio del tratamiento, se debe administrar anticoagulantes profilácticos para prevenir acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib. De acuerdo con las guías clínicas, los pacientes deben recibir una dosis profiláctica de un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o de una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K.

En los casos de acontecimientos TEV asociados a inestabilidad clínica (p. ej., insuficiencia respiratoria o cardíaca), se debe suspender temporalmente la administración de ambos fármacos hasta que el paciente esté clínicamente estable. A partir de entonces, ambos medicamentos se pueden reanudar a la misma dosis. En caso de recidiva a pesar de una anticoagulación adecuada, se suspenderá el tratamiento con Rybrevant. El tratamiento puede continuar con lazertinib a la misma dosis (ver sección 4.4).

Reacciones en la piel y en las uñas

Se recomienda la profilaxis con antibióticos orales y tópicos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones en la piel y las uñas en los pacientes que reciben Rybrevant. Se recomienda también el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que

aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan agentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhexidina para lavarse las manos y los pies. Se debe indicar a los pacientes que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con Rybrevant y durante los 2 meses posteriores al mismo. Para más información sobre la profilaxis de las reacciones de la piel y las uñas, consulte la sección 4.4.

Si el paciente desarrolla una reacción cutánea o ungueal de grado 1-2, se debe iniciar un tratamiento sintomático que esté clínicamente indicado; si no hay mejoría después de 2 semanas, se debe considerar la reducción de la dosis en caso de erupción cutánea persistente de grado 2 (ver Tabla 4). Si el paciente desarrolla una reacción cutánea o ungueal de grado 3, se debe iniciar un tratamiento sintomático que esté clínicamente indicado y considerar la interrupción de Rybrevant formulación subcutánea hasta que la reacción adversa mejore. Tras la recuperación de la reacción cutánea o ungueal a \leq grado 2, Rybrevant formulación subcutánea se debe reanudar a una dosis reducida. Si el paciente desarrolla reacciones cutáneas de grado 4, suspender definitivamente Rybrevant (ver sección 4.4).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se debe interrumpir Rybrevant formulación subcutánea si hay sospecha de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (neumonitis). Si se confirma que el paciente padece EPI o una reacción adversa similar a la EPI (p. ej., neumonitis), suspender definitivamente Rybrevant (ver sección 4.4).

Medicamentos concomitantes recomendados

Antes de la dosis inicial (día 1 de la semana 1), se debe administrar antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la administración (ver Tabla 5). Para las dosis posteriores, se requiere la administración de antihistamínicos y antipiréticos. Se debe reiniciar el tratamiento con glucocorticoides después de interrupciones de dosis prolongadas. Se deben administrar antieméticos según sea necesario.

Tabla 5: Pauta posológica de la medicación previa

Medicación previa	Dosis	Vía de administración	Intervalo de administración recomendado antes de la administración de Rybrevant formulación subcutánea
Antihistamínico *	Difenhidramina (de 25 a 50 mg) o equivalente	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Antipirético *	Paracetamol/Acetaminofeno (de 650 a 1 000 mg) o equivalente	Intravenosa	De 15 a 30 minutos
		Oral	De 30 a 60 minutos
Glucocorticoide[†]	Dexametasona (20 mg) o equivalente	Intravenosa	De 45 a 60 minutos
		Oral	Como mínimo 60 minutos
Glucocorticoide[‡]	Dexametasona (10 mg) o equivalente	Intravenosa	De 45 a 60 minutos
		Oral	De 60 a 90 minutos

* Requerido en todas las dosis.

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

[‡] Opcional para las dosis posteriores.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No existe un uso relevante de amivantamab en la población pediátrica para el tratamiento del CPNM.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de amivantamab en pacientes con insuficiencia renal. Sobre la base de los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que amivantamab no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si se inicia el tratamiento, se debe supervisar a los pacientes para detectar reacciones adversas que requieran modificaciones de la dosis según las recomendaciones anteriores.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de amivantamab en pacientes con insuficiencia hepática. Sobre la base de los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, ya que amivantamab no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si se inicia el tratamiento, se debe supervisar a los pacientes para detectar reacciones adversas que requieran modificaciones de la dosis según las recomendaciones anteriores.

Forma de administración

Rybrevent solución inyectable es para uso subcutáneo únicamente.

La formulación subcutánea de Rybrevent no está destinada a la administración intravenosa y solo se debe administrar mediante inyección subcutánea utilizando las dosis especificadas. Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Inyectar el volumen de Rybrevent formulación subcutánea requerido en el tejido subcutáneo del abdomen durante aproximadamente 5 minutos. No administrar en ninguna otra parte del cuerpo, ya que no se dispone de datos.

Detener o ralentizar la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. Si el dolor no se alivia deteniendo o ralentizando la velocidad de administración, elegir otro lugar de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.

Si se administra con un equipo de perfusión subcutánea, comprobar que se administre toda la dosis a través de este. Se puede utilizar una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para administrar el medicamento restante por la vía.

No inyectar en tatuajes, cicatrices o zonas en las que la piel esté enrojecida, sensible, dolorida, endurecida o no intacta, ni 5 cm alrededor de la zona periumbilical.

Los lugares de inyección se deben alternar en inyecciones sucesivas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la administración

Se produjeron reacciones relacionadas con la administración en pacientes tratados con Rybrevent formulación subcutánea (ver sección 4.8).

Antes de la inyección inicial (día 1 de la semana 1), se deben administrar antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la administración. Para las dosis posteriores, se deben administrar antihistamínicos y antipiréticos.

Los pacientes deben ser tratados en un entorno con el soporte médico adecuado para tratar las reacciones relacionadas con la administración. Las inyecciones se deben interrumpir al primer signo de reacción relacionada con la administración de cualquier gravedad y los medicamentos posteriores a la inyección se deben administrar según las indicaciones clínicas. Tras la resolución de los síntomas, la inyección se debe reanudar. En el caso de reacciones relacionadas con la administración de grado 3 recurrentes o de grado 4, Rybrevant se debe suspender permanentemente (ver sección 4.2).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI (p. ej., neumonitis) en pacientes tratados con amivantamab, incluidos acontecimientos mortales (ver sección 4.8). Se debe supervisar a los pacientes para detectar síntomas indicativos de EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Si se desarrollan síntomas, el tratamiento con Rybrevant se debe interrumpir hasta que se investiguen estos síntomas. La sospecha de EPI o reacciones adversas similares a la EPI se debe evaluar y se debe iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario. Rybrevant se debe suspender permanentemente en pacientes con EPI confirmada o reacciones adversas similares a la EPI (ver sección 4.2).

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

En pacientes tratados con amivantamab en combinación con lazertinib, se han notificado acontecimientos TEV, como trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) (ver sección 4.8). Se observaron acontecimientos mortales con la formulación intravenosa de amivantamab.

De conformidad con las guías clínicas, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o una heparina de bajo peso molecular (HBPM). No se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K.

Se deben vigilar los signos y síntomas de los acontecimientos TEV. Los pacientes con acontecimientos TEV deben recibir tratamiento con anticoagulantes conforme a las indicaciones clínicas. Si se producen acontecimientos TEV asociados a inestabilidad clínica, el tratamiento se suspenderá hasta que el paciente se encuentre clínicamente estable. Posteriormente, se puede reanudar la administración de ambos medicamentos a la misma dosis.

En caso de recidiva a pesar de un tratamiento adecuado con anticoagulantes, se debe suspender el tratamiento con Rybrevant. Se puede continuar el tratamiento con lazertinib a la misma dosis (ver sección 4.2).

Reacciones en la piel y en las uñas

En pacientes tratados con amivantamab se han producido erupciones cutáneas (incluida la dermatitis acneiforme), prurito, sequedad de la piel y úlceras de la piel (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes para que limiten la exposición al sol durante el tratamiento con Rybrevant y durante los dos meses siguientes. Se aconseja la utilización de ropa protectora y de protectores solares de amplio espectro UVA/UVB. Se recomienda el uso de un método profiláctico para prevenir las erupciones cutáneas. Esto incluye la profilaxis al inicio del tratamiento con un antibiótico oral (p. ej., doxiciclina o minociclina, 100 mg dos veces al día) a partir del día 1 durante las primeras 12 semanas de tratamiento y una vez finalizado el tratamiento antibiótico oral, loción antibiótica tópica en el cuero cabelludo (p. ej., clindamicina al 1 %) durante los siguientes 9 meses de tratamiento. Se recomienda el uso de crema hidratante no comedogénica (preferiblemente a base de ceramidas u otras formulaciones que aporten una hidratación duradera de la piel y no incluyan agentes secantes) en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y solución de clorhexidina para lavarse las manos y los pies desde el día 1 y continuarlos durante todo el tratamiento.

Se recomienda tener prescripciones disponibles para antibióticos tópicos y/u orales y corticosteroides tópicos en el momento de la administración inicial para minimizar cualquier retraso en el tratamiento reactivo en caso de que aparezca una erupción a pesar del tratamiento profiláctico. Si se producen reacciones cutáneas, se deben administrar tratamiento sintomático, corticoides tópicos y antibióticos tópicos y/u orales. En caso de acontecimientos de grado 3 o de grado 2 mal tolerados, también se deben administrar antibióticos sistémicos y esteroides orales. Los pacientes que presenten una erupción grave de aspecto o distribución atípicos o que no mejoren en el plazo de 2 semanas deben ser derivados rápidamente a un dermatólogo. Se debe reducir, interrumpir o suspender permanentemente la dosis de Rybrevant, en función de la gravedad (ver sección 4.2).

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

Trastornos oculares

Se produjeron trastornos oculares, incluida queratitis, en pacientes tratados con Rybrevant amivantamab (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten un empeoramiento de los síntomas oculares deben ser derivados rápidamente a un oftalmólogo y deben suspender el uso de lentes de contacto hasta que se evalúen los síntomas. Para las modificaciones de la dosis en los trastornos oculares de grado 3 o 4, ver sección 4.2.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio" (ver sección 6.6).

Contenido en polisorbato

Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 80 en cada ml, lo que equivale a 6 mg por vial de 10 ml, 8,4 mg por vial de 14 ml, 9 mg por vial de 15 ml o 13,2 mg por vial de 22 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Vacunas

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos

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

Embarazo

No existen datos en humanos para evaluar el riesgo del uso de amivantamab durante el embarazo. No se han realizado estudios de reproducción en animales para informar sobre el riesgo asociado al fármaco. La administración de moléculas inhibitoras de EGFR y MET en animales preñados dio lugar a un aumento de la incidencia de alteraciones del desarrollo embrionario, de la letalidad para el embrión y de abortos. Por lo tanto, basándose en su mecanismo de acción y en los hallazgos en modelos animales, amivantamab podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Amivantamab no se debe administrar durante el embarazo a menos que se considere que

el beneficio del tratamiento de la mujer supera los posibles riesgos para el feto. Si la paciente se queda embarazada mientras se le administra este medicamento, debe ser informada del posible riesgo para el feto (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si amivantamab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna en los primeros días después del parto, y que su concentración disminuye hasta niveles bajos poco después. Durante este breve periodo justo después del parto, no se puede excluir el riesgo en el lactante, aunque es probable que las IgG se degraden en el tubo gastrointestinal del lactante y no se absorban. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con amivantamab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rybrevent puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por favor, ver la sección 4.8 (p. ej., mareo, fatiga, alteración visual). Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento, incluidas las reacciones adversas relacionadas con la visión, que afecten a su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que el efecto desaparezca.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Rybrevent como monoterapia

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

Tabla de reacciones adversas

La tabla 6 resume las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes que recibieron Rybrevent en monoterapia.

Los datos reflejan la exposición a Rybrevent formulación intravenosa en 380 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de quimioterapia basada en platino. Los pacientes recibieron amivantamab 1 050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1 400 mg (para pacientes ≥ 80 kg). La mediana de la exposición a amivantamab fue de 4,1 meses (intervalo: entre 0,0 y 39,7 meses).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 6: Reacciones adversas en pacientes tratados con Rybrevant en monoterapia (N=380)

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoalbuminemia* (ver sección 5.1)	Muy frecuentes	31	2 [†]
Apetito disminuido		16	0,5 [†]
Hipocalcemia		10	0,3 [†]
Hipopotasemia	Frecuente	9	2
Hipomagnesemia		8	0
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo*	Muy frecuentes	13	0,3 [†]
Trastornos oculares			
Alteración visual*	Frecuentes	3	0
Crecimiento de las pestañas*		1	0
Otros trastornos oculares*		6	0
Queratitis	Poco frecuentes	0,5	0
Uveítis		0,3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuentes	3	0,5 [†]
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	11	2 [†]
Estomatitis*		24	0,5 [†]
Náuseas		23	0,5 [†]
Estreñimiento		23	0
Vómitos		12	0,5 [†]
Dolor abdominal*	Frecuentes	9	0,8 [†]
Hemorroides		3,7	0
Trastornos hepato biliares			
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuentes	15	2
Aspartato aminotransferasa elevada		13	1
Fosfatasa alcalina en sangre elevada		12	0,5 [†]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción*	Muy frecuentes	76	3 [†]
Toxicidad ungueal*		47	2 [†]
Piel seca*		19	0
Prurito		18	0
Úlcera de la piel	Poco frecuentes	0,8	0
Necrólisis epidérmica tóxica		0,3	0,3 [†]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	Muy frecuentes	11	0,3 [†]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema*	Muy frecuentes	26	0,8 [†]
Fatiga*		26	0,8 [†]
Pirexia		11	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes	67	2

* Términos agrupados

† Eventos solo de grado 3

Rybrevant en combinación con lazertinib

En general, el perfil de seguridad de Rybrevant formulación subcutánea fue coherente con el perfil de seguridad establecido para Rybrevant formulación intravenosa, con una menor incidencia de

reacciones relacionadas con la administración y acontecimientos TEV observados con la formulación subcutánea en comparación con la formulación intravenosa.

En el conjunto de datos de Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con lazertinib (N = 829), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados (≥ 20 % de los pacientes) fueron erupción cutánea (87 %), toxicidad ungueal (68 %), hipoalbuminemia (49 %), hepatotoxicidad (43 %), estomatitis (43 %), edema (42 %), fatiga (34 %), parestesia (29 %), diarrea (26 %), estreñimiento (25 %), piel seca (25 %), náuseas (24 %), prurito (24 %) y apetito disminuido (23 %).

Se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las formulaciones intravenosa y subcutánea, administradas en combinación con lazertinib en lo relativo a las reacciones relacionadas con la administración (el 63 % para la formulación intravenosa en comparación con un 14 % para la formulación subcutánea) y los acontecimientos TEV (un 37 % para la formulación intravenosa en comparación con un 11 % para la formulación subcutánea).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 14 % de los pacientes que recibieron Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib, incluidos EPI (4,2 %), TEV (2,2 %), hepatotoxicidad (2,2 %) y fatiga (1,5%). El 7 % de los pacientes interrumpieron definitivamente Rybrevant formulación subcutánea debido a reacciones adversas. En los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib, las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados (≥ 1 % pacientes) que condujeron a la interrupción definitiva de Rybrevant formulación subcutánea fueron EPI (3,7 %), erupción cutánea (1,2 %) y toxicidad ungueal (1,0 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 7 se resumen las reacciones adversas relacionadas con Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) cuando se administra en combinación con lazertinib.

Los datos de seguridad que se muestran a continuación reflejan la exposición a Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con lazertinib en 829 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, incluidos 421 pacientes del estudio MARIPOSA, 202 pacientes de las cohortes 1, 5 y 6 del estudio PALOMA-2, y 206 pacientes del grupo de formulación subcutánea del estudio PALOMA-3. Los pacientes recibieron Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de duración del tratamiento con amivantamab en total para ambas formulaciones intravenosa y subcutánea fue de 9,1 meses (intervalo: de 0,1 a 31,4 meses). La mediana de duración del tratamiento para la formulación subcutánea fue de 6,1 meses (intervalo: de 0,1 a 13,2 meses) y la mediana de duración del tratamiento para la formulación intravenosa fue de 18,5 meses (intervalo: de 0,2 a 31,4 meses).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 7: Reacciones adversas de Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con lazertinib (N = 829)

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoalbuminemia*	Muy frecuentes	49	4,6
Apetito disminuido		23	0,7
Hipocalcemia		18	1,1
Hipopotasemia		12	2,7

Hipomagnesemia	Frecuentes	6	0
Trastornos del sistema nervioso			
Parestesia ^{*,a}	Muy frecuentes	29	1,2
Mareo [*]		12	0
Trastornos oculares			
Otros trastornos oculares [*]	Muy frecuentes	19	0,5
Alteración visual [*]	Frecuentes	3,6	0
Queratitis		1,9	0,2
Crecimiento de las pestañas [*]		1,8	0
Trastornos vasculares			
Tromboembolismo venoso			
Amivantamab intravenoso ^{*,b}	Muy frecuentes	37	11
Amivantamab subcutáneo ^{*,c}	Muy frecuentes	11	0,7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial [*]	Frecuentes	3,6	1,7
Trastornos gastrointestinales			
Estomatitis [*]	Muy frecuentes	43	2,2
Diarrea		26	1,8
Estreñimiento		25	0
Náuseas		24	0,7
Vómitos		15	0,5
Dolor abdominal [*]	Frecuentes	9	0,1
Hemorroides		8	0,1
Trastornos hepatobiliares			
Hepatotoxicidad [*]	Muy frecuentes	43	7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea [*]	Muy frecuentes	87	22
Toxicidad ungueal [*]		68	8
Piel seca [*]		25	0,7
Prurito		24	0,4
Úlcera de la piel	Frecuentes	3,7	0,5
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar		3,5	0,1
Urticaria		1,6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	Muy frecuentes	15	0,5
Espasmos musculares		13	0,4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema [*]	Muy frecuentes	42	2,4
Fatiga [*]		34	3,4
Pirexia		11	0
Reacciones en el lugar de inyección ^{*,c,d}	Frecuentes	6	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacciones relacionadas con la perfusión/administración			
Amivantamab intravenoso ^{b,e}	Muy frecuentes	63	6
Amivantamab subcutáneo ^{c,f}	Muy frecuentes	14	0,5

* Términos agrupados.

^a Solo aplicable a lazertinib.

^b Frecuencia basada únicamente en el estudio con amivantamab intravenoso (MARIPOSA [N = 421]).

^c Frecuencia basada únicamente en los estudios con amivantamab subcutáneo (PALOMA-2, cohortes 1 y 6 [N = 125], cohorte 5 [N = 77] y PALOMA-3, grupo de formulación subcutánea [N = 206]).

^d Las reacciones en el lugar de inyección son signos y síntomas locales asociados al modo de administración subcutáneo.

^e Las reacciones relacionadas con la perfusión son signos y síntomas sistémicos asociados a la perfusión de amivantamab intravenoso.

^f Las reacciones relacionadas con la administración son signos y síntomas sistémicos asociados con la administración de amivantamab subcutáneo.

Rybrewant en combinación con carboplatino y pemetrexed

En el conjunto de datos de Rybrewant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con carboplatino y pemetrexed (N = 444), las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados (≥ 20 % de los pacientes) fueron erupción cutánea (83 %), toxicidad ungueal (57 %), neutropenia (56 %), fatiga (46 %), náuseas (44 %), estomatitis (42 %), edema (41 %), trombocitopenia (40 %), estreñimiento (39 %), hipoalbuminemia (36 %), apetito disminuido (32 %), alanina aminotransferasa elevada (28 %), aspartato aminotransferasa elevada (24 %) y vómitos (23 %).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 19 % de los pacientes que recibieron Rybrewant formulación subcutánea en combinación con carboplatino y pemetrexed, incluidos vómitos (2,8 %), EPI (2,8 %), náuseas (2,1 %), fatiga (2,1 %), TEV (2,1 %), neutropenia (2,1 %), diarrea (1,4 %) e hipocalcemia (1,4 %). El 6 % de los pacientes interrumpieron definitivamente Rybrewant formulación subcutánea debido a reacciones adversas. En los pacientes tratados con Rybrewant formulación subcutánea en combinación con carboplatino y pemetrexed, las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados (≥ 1 % pacientes) que condujeron a la interrupción definitiva de Rybrewant formulación subcutánea fueron EPI (2,8 %) y erupción cutánea (1,4 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 8 se resumen las reacciones adversas relacionadas con Rybrewant (formulación intravenosa o subcutánea) cuando se administra en combinación con carboplatino y pemetrexed.

Los datos de seguridad que se muestran a continuación reflejan la exposición a Rybrewant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con carboplatino y pemetrexed en 444 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, incluidos 151 pacientes del estudio PAPILLON, 130 pacientes del estudio MARIPOSA-2, 20 pacientes del estudio CHRYSALIS y 143 pacientes del estudio PALOMA-2, cohortes 2 y 3b. Los pacientes recibieron Rybrewant (formulación intravenosa o subcutánea) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de duración del tratamiento con amivantamab en total para ambas formulaciones intravenosa y subcutánea fue de 7,4 meses (intervalo: de 0,0 a 28,1 meses). La mediana de duración del tratamiento para la formulación subcutánea fue de 6,9 meses (intervalo: de 0,0 a 15,4 meses) y la mediana de duración del tratamiento para la formulación intravenosa fue de 7,7 meses (intervalo: de 0,0 a 28,1 meses).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 8: Reacciones adversas de Rybrewant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con carboplatino y pemetrexed (N = 444)

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	Muy frecuentes	56	36
Trombocitopenia		40	13
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoalbuminemia*	Muy frecuentes	36	5
Apetito disminuido		32	1,1
Hipopotasemia		19	7
Hipocalcemia		14	2,0
Hipomagnesemia		11	1,8
Trastornos del sistema nervioso			
Mareo*	Muy frecuentes	10	0,5
Trastornos oculares			
Otros trastornos oculares*	Muy frecuentes	15	0

Alteración visual*	Frecuentes	2,9	0
Crecimiento de las pestañas	Poco frecuentes	0,7	0
Queratitis		0,2	0
Uveítis		0,2	0
Trastornos vasculares			
Tromboembolismo venoso			
Amivantamab intravenoso*, a	Muy frecuentes	14	3,0
Amivantamab subcutáneo*, b	Muy frecuentes	18	2,8
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuentes	2,5	1,4
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Muy frecuentes	44	1,4
Estomatitis*		42	4,3
Estreñimiento		39	0,2
Vómitos		23	2,9
Diarrea		19	2,5
Dolor abdominal*		12	0,5
Hemorroides	Frecuentes	8	0,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuentes	83	14
Toxicidad ungueal*		57	4,3
Piel seca*		14	0,2
Prurito		12	0
Úlcera de la piel	Frecuentes	3,2	0,7
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	Frecuentes	6	0,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga*	Muy frecuentes	46	6
Edema*		41	1,4
Pirexia		13	0,2
Reacciones en el lugar de inyección*, b, c	Frecuentes	3,5	0
Exploraciones complementarias			
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuentes	28	4,1
Aspartato aminotransferasa elevada		24	1,4
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	Frecuentes	8	0,2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacciones relacionadas con la perfusión/administración			
Amivantamab intravenoso ^{a, d}	Muy frecuentes	51	3,0
Amivantamab subcutáneo ^{b, e}	Muy Frecuentes	7	0

* Términos agrupados.

^a Frecuencia basada únicamente en los estudios con amivantamab intravenoso (CHRYSALIS [N = 20], PAPILLON [N = 151], MARIPOSA-2 [N = 130]).

^b Frecuencia basada únicamente en los estudios con amivantamab subcutáneo (PALOMA-2, cohortes 2 y 3B [N = 143]).

^c Las reacciones en el lugar de inyección son signos y síntomas locales asociados al modo de administración subcutáneo.

^d Las reacciones relacionadas con la perfusión son signos y síntomas sistémicos asociados a la perfusión de amivantamab intravenoso.

^e Las reacciones relacionadas con la administración son signos y síntomas sistémicos asociados con la administración de amivantamab subcutáneo

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la administración

Se notificaron reacciones relacionadas con la administración en un 14 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib y en un 7 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con carboplatino y pemetrexed. Los signos y síntomas más frecuentes de reacciones relacionadas con la administración incluyen disnea,

sofocos, fiebre, escalofríos, náuseas y molestias torácicas. En los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib, la mediana de tiempo hasta la aparición de las primeras reacciones relacionadas con la administración fue de 1,9 horas (intervalo: de 0,0 a 176,5 horas) y la mayoría de las reacciones relacionadas con la administración (96 %) fueron de grado 1 o de grado 2. En los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con carboplatino o pemetrexed, la mediana de tiempo hasta la aparición de las primeras reacciones relacionadas con la administración fue de 2,1 horas (intervalo: de 0,7 a 3,1 horas) y todas las reacciones relacionadas con la administración fueron de grado 1 o de grado 2. En el estudio PALOMA-3, se notificaron reacciones relacionadas con la administración en el 13 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib en comparación con el 66 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lazertinib.

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección ocurrieron en el 6 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib y en el 3,5 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con carboplatino y pemetrexed. Todas las reacciones en el lugar de inyección fueron de grado 1 o 2. El síntoma más frecuente de las reacciones en el lugar de inyección fue el eritema.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se ha notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a la EPI con el uso de amivantamab, así como con otros inhibidores del EGFR. Se notificó EPI en el 3,6 % de los pacientes tratados con Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con lazertinib, incluidos 2 (0,2 %) pacientes con una reacción mortal y en el 2,5 % de los pacientes tratados con Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con carboplatino y pemetrexed. Los pacientes con antecedentes médicos de EPI, incluyendo EPI inducida por fármacos o neumonitis por radiación, se excluyeron de los estudios PALOMA-2 y PALOMA-3.

Acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) con uso concomitante de lazertinib

Se notificaron acontecimientos TEV, incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) en el 11 % de los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib en los estudios PALOMA-2 y PALOMA-3. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con acontecimientos de grado 3 en 3 (0,7 %) pacientes. Además, 336 (82 %) de estos 408 pacientes que recibieron Rybrevant formulación subcutánea recibieron tratamiento profiláctico con un anticoagulante oral de acción directa o heparina de bajo peso molecular en los primeros cuatro meses de tratamiento del estudio.

En el estudio PALOMA-3, para la comparación directa entre grupos, la incidencia de acontecimientos TEV fue del 9 % para los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib frente al 14 % en pacientes tratados con Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lazertinib, con tasas similares de uso de anticoagulantes profilácticos en ambos grupos de tratamiento (el 80 % en el grupo de formulación subcutánea en comparación con el 81 % en el grupo de formulación intravenosa). En los pacientes que no recibieron anticoagulantes profilácticos, la incidencia total de acontecimientos TEV fue del 17 % para los pacientes tratados con Rybrevant formulación subcutánea en combinación con lazertinib, todos ellos de grado 1-2; en el 4,8 % de estos pacientes se notificaron acontecimientos TEV graves, en comparación con una incidencia total del 26 % para los pacientes tratados con Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lazertinib, en quienes se notificaron acontecimientos TEV de grado 3 y grado 4 en el 10 % de los casos y el 2,6 % de los pacientes, respectivamente, y acontecimientos TEV graves en el 10 % de éstos pacientes.

Reacciones en la piel y en las uñas

En pacientes tratados con Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea) se han producido erupciones cutáneas (incluida dermatitis acneiforme), prurito y piel seca. Se produjo erupción cutánea en el 87 % de los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib, que motivó la discontinuación del tratamiento con Rybrevant en el 0,6 % de los pacientes; y el 83 % de los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con carboplatino y pemetrexed, que motivó la discontinuación

del tratamiento con Rybrevant en el 0,5 % de los pacientes. Entre los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib, la mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con episodios de grado 3 y de grado 4 en el 22 % y el 0,1 % de los pacientes, respectivamente. Entre los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con carboplatino y pemetrexed, la mayoría de los casos fueron de grado 1 o 2, con episodios de grado 3 en el 14 % de los pacientes.

Se llevó a cabo un estudio de fase 2 en pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib para evaluar el uso de un tratamiento profiláctico con un antibiótico oral, un antibiótico tópico aplicado en el cuero cabelludo, una crema hidratante en la cara y en todo el cuerpo (excepto en el cuero cabelludo) y un antiséptico en las manos y los pies (ver secciones 4.2 y 4.4). Se demostró una reducción de la incidencia de reacciones adversas dermatológicas de grado ≥ 2 durante las primeras 12 semanas de tratamiento, en comparación con las medidas dermatológicas habituales empleadas en la práctica clínica (38,6 % frente al 76,5 %, $p < 0,0001$). Además, se observó una reducción de las reacciones adversas de grado ≥ 2 que afectaban al cuero cabelludo en las primeras 12 semanas de tratamiento (8,6 % frente al 29,4 %), así como una menor incidencia de reducciones de la dosis (7,1 % frente al 19,1 %), interrupciones (15,7 % frente al 33,8 %) y discontinuaciones del tratamiento (1,4 % frente al 4,4 %) debido a las reacciones adversas dermatológicas.

Trastornos oculares

Se produjeron trastornos oculares en pacientes tratados con Rybrevant (formulación intravenosa o subcutánea), incluida queratitis en el 1,9 % de los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con lazertinib y el 0,2 % de los pacientes tratados con Rybrevant en combinación con carboplatino y pemetrexed. Otras reacciones adversas notificadas fueron crecimiento de las pestañas, alteración visual y otros trastornos oculares.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Hay pocos datos clínicos sobre el uso de amivantamab en pacientes de 75 años o mayores (ver sección 5.1). No se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad entre los pacientes que tenían ≥ 65 años y los pacientes < 65 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

No existe información acerca de sobredosis con Rybrevant formulación subcutánea y no se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Rybrevant, se debe vigilar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de acontecimientos adversos y se deben establecer inmediatamente las medidas generales de apoyo adecuadas hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Rybrevant formulación subcutánea contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20). La rHuPH20 actúa a nivel local y de forma transitoria degradando el hialuronano [(HA), un glucosaminoglucano producido naturalmente por el organismo] en la matriz extracelular del espacio

subcutáneo escindiendo el enlace entre los dos glúcidos (N-acetilglucosamina y ácido glucurónico), que constituyen el HA.

Mecanismo de acción

Amivantamab es un anticuerpo bajo en fucosa, totalmente humano, biespecífico dirigido frente a EGFR y MET basado en una IgG1 con actividad inmunodirigida que se dirige a los tumores con mutaciones activadoras del EGFR, como las deleciones del exón 19, la mutación de sustitución en L858R en el exón 21 y las inserciones en el exón 20. Amivantamab se une a los dominios extracelulares de EGFR y MET.

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

Efectos farmacodinámicos

Después de la primera dosis completa de Rybrevant formulación subcutánea, las concentraciones séricas medias de EGFR y MET disminuyeron sustancialmente y se mantuvieron reducidas durante el tratamiento en todas las dosis estudiadas.

Albúmina

Rybrevant formulación subcutánea disminuyó la concentración de albúmina sérica, un efecto farmacodinámico de la inhibición de MET, normalmente durante las primeras 8 semanas (ver sección 4.8); posteriormente, la concentración de albúmina se estabilizó durante el resto del tratamiento con amivantamab.

Experiencia clínica de Rybrevant formulación subcutánea

La eficacia de Rybrevant formulación subcutánea en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR se basa en lograr una exposición FC a amivantamab intravenoso no inferior en el estudio de no inferioridad PALOMA-3 (ver sección 5.2). El estudio demostró una eficacia no inferior de amivantamab subcutáneo a intravenoso administrado en combinación con lazertinib en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR cuya enfermedad había progresado durante el tratamiento con osimertinib y quimioterapia con platino o después de este.

Experiencia clínica de Rybrevant formulación intravenosa

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

NSC3003 (MARIPOSA) es un estudio aleatorizado, abierto, con control activo, multicéntrico de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lazertinib comparado con osimertinib en monoterapia en el tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR no susceptible de tratamiento curativo. Las muestras de los pacientes debían tener una de las dos mutaciones del EGFR frecuentes (mutación de deleción en el exón 19 o mutación de sustitución L858R en el exón 21), detectadas en un análisis local. Las muestras de tejido tumoral (94 %), y/o plasma (6 %) de todos los pacientes se analizaron a nivel local para determinar el estado de la mutación de deleción en el exón 19 y/o la mutación de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 65 % y secuenciación de nueva generación (NGS) en el 35 % de los pacientes.

Se aleatorizó en total a 1 074 pacientes (2:2:1) para recibir Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lazertinib, monoterapia con osimertinib o monoterapia con lazertinib hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se administró Rybrevant formulación intravenosa por vía intravenosa en dosis de 1 050 mg (para pacientes < 80 kg) o 1 400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y cada 2 semanas a partir de la semana 5. Se administró lazertinib en dosis de 240 mg una vez al día por vía oral. Se administró osimertinib en dosis de 80 mg una vez al día por vía oral. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación del EGFR (deleción en el exón 19 o L858R en el exón 21), raza (asiática o no asiática), y antecedentes de metástasis cerebrales (sí o no).

Las características demográficas y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad era de 63 (intervalo: 25–88) años; el 45 % de los pacientes tenían ≥ 65 años; el 62 % eran mujeres; el 59 % eran de raza asiática y el 38 % eran de raza blanca. El estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG) era 0 (34 %) o 1 (66 %); el 69 % de los pacientes no había fumado nunca; el 41 % de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebrales; y el 90 % de los pacientes tenía cáncer en estadio IV en el diagnóstico inicial. Con respecto al estado de mutación del EGFR, el 60 % eran mutaciones por deleción en el exón 19 y el 40 % eran mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lazertinib demostró una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante la evaluación RCIE.

El análisis final de SG demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG de Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lazertinib en comparación con osimertinib (ver tabla 9 y figura 2).

Tabla 9: Resultados de eficacia en el estudio MARIPOSA

	Rybrevant formulación intravenosa + lazertinib (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a		
Número de acontecimientos	192 (45 %)	252 (59 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	23,7 (19,1, 27,7)	16,6 (14,8, 18,5)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,70 (0,58, 0,85); <i>p</i> = 0,0002	
Supervivencia global (SG)		
Número de acontecimientos	173 (40 %)	217 (51 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (42,9, NE)	36,7 (33,4, 41,0)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,75 (0,61, 0,92); <i>p</i> = 0,048	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^{a,b}		
TRO % (IC del 95 %)	80 % (76 %, 84 %)	77 % (72 %, 81 %)
Duración de la respuesta (DR)^{a,b}		
Mediana, meses (IC del 95 %)	25,8 (20,3, 33,9)	18,1 (14,8, 20,1)

RCIE = revisión central independiente enmascarada; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.

La fecha de corte de datos de los resultados de SLP fue el 11 de agosto de 2023 con una mediana de seguimiento de 22,0 meses. La fecha de corte de datos de los resultados de DR y TRO fue el 13 de mayo de 2024 con una mediana de seguimiento de 31,3 meses. Los resultados de SG son del corte de datos de 04 diciembre 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 meses.

^a RCIE de RECIST v1.1.

^b En base a respondedores confirmados.

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

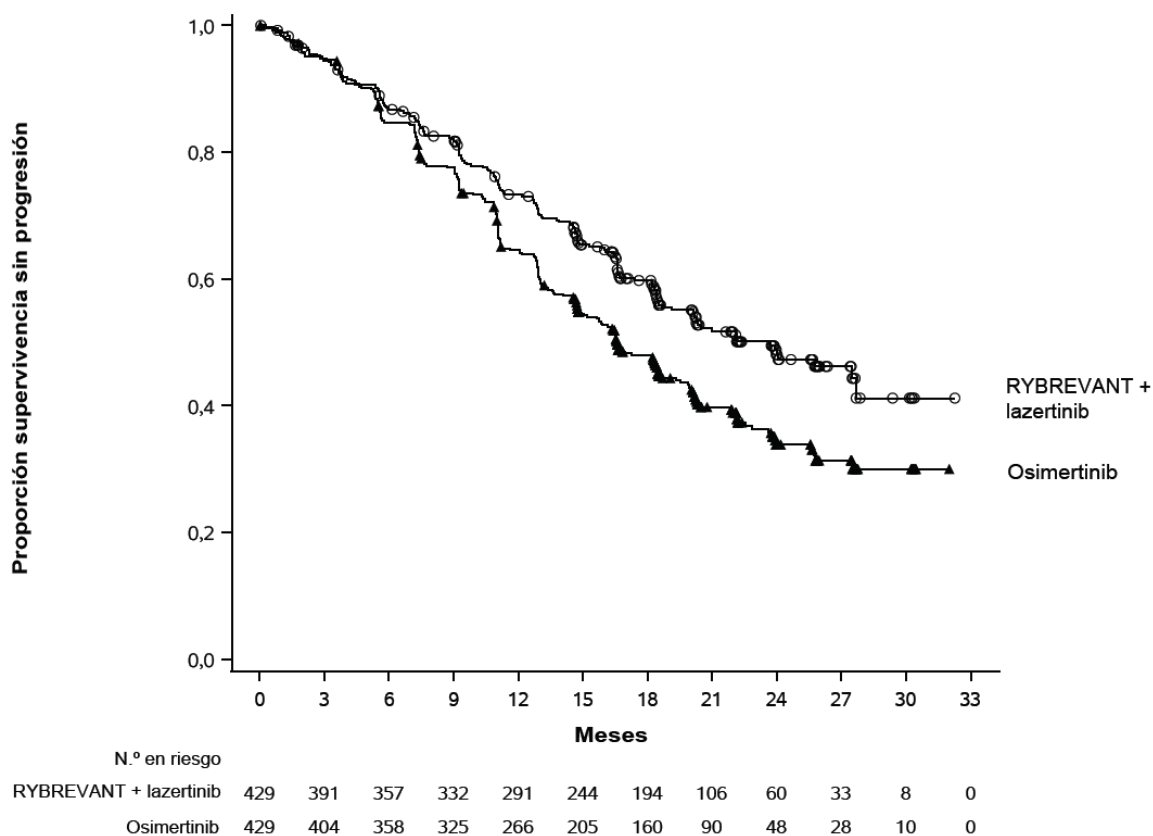
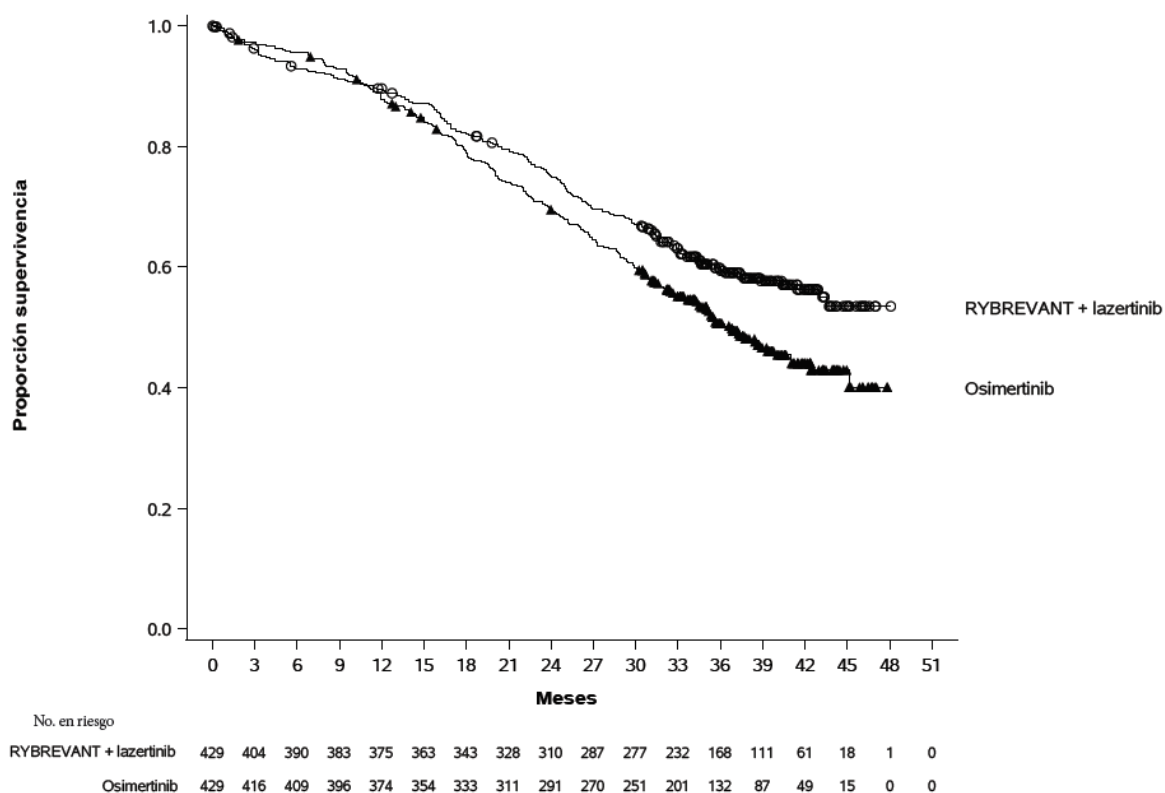


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM sin tratamiento previo



La TRO intracraneal y la DR por RCIE fueron variables preespecificadas en MARIPOSA. En el subconjunto de pacientes con lesiones intracraneales al inicio, la combinación de Rybrevant formulación intravenosa y lazertinib demostró una TRO intracraneal similar al control. Por protocolo, todos los pacientes del estudio MARIPOSA se sometieron a RM cerebrales en serie para evaluar la respuesta intracraneal y su duración. Los resultados se resumen en la tabla 10.

Tabla 10: TRO y DR intracraneal mediante evaluación RCIE en pacientes con lesiones intracraneales al inicio - MARIPOSA

	Rybrevant formulación intravenosa + lazertinib (N = 180)	Osimertinib (N = 186)
Evaluación de la respuesta de los tumores intracraneales		
TRO intracraneal (RC+RP), % (IC del 95 %)	78 % (71 %, 84 %)	77 % (71 %, 83 %)
Respuesta completa	64 %	59 %
DR intracraneal		
Número de pacientes respondedores	140	144
Mediana, meses (IC del 95 %)	35,0 (20,4, NE)	25,1 (22,1, 31,2)

IC = intervalo de confianza;

NE = no estimable

Los resultados de TRO y DR intracraneal son de un corte de datos del 04 de diciembre de 2024 con una mediana de seguimiento de 37,8 meses.

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

MARIPOSA-2 es un estudio de fase III aleatorizado (2:2:1), abierto y multicéntrico en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR (el análisis de la mutación podía ser realizado en el momento del diagnóstico de la enfermedad localmente avanzada o metastásica o después. El análisis no necesitaba ser repetido en el momento de entrada en el estudio una vez que la mutación EGFR ya había sido caracterizada) tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de tercera generación de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR. En el estudio se aleatorizaron un total de 657 pacientes, 263 de los cuales recibieron carboplatino y pemetrexed (CP), y 131 recibieron Rybrevant formulación intravenosa en combinación con carboplatino y pemetrexed (Rybrevant formulación intravenosa-CP). Adicionalmente, en un grupo separado del estudio, se aleatorizaron 263 pacientes para recibir Rybrevant formulación intravenosa en combinación con lazertinib, carboplatino y pemetrexed. Rybrevant formulación intravenosa se administró por vía intravenosa a razón de 1 400 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 1 750 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 3 semanas con una dosis de 1 750 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 2 100 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) a partir de la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El carboplatino se administró por vía intravenosa a un área bajo la curva de concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas hasta un máximo de 12 semanas. Pemetrexed se administró por vía intravenosa en dosis de 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

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

Rybrevent formulación intravenosa en combinación con carboplatino y pemetrexed demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con carboplatino y pemetrexed, con un HR de 0,48 (IC del 95 %: 0,36, 0,64; $p < 0,0001$). En el momento del segundo análisis provisional de la SG, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 18,6 meses para Rybrevent formulación intravenosa-CP y aproximadamente 17,8 meses para CP, el HR de la SG fue 0,73 (IC del 95 %: 0,54, 0,99; $p = 0,0386$). Esto no fue estadísticamente significativo (probado con un nivel de significancia preespecificado de 0,0142).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados de eficacia en MARIPOSA-2

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

IC = Intervalo de confianza

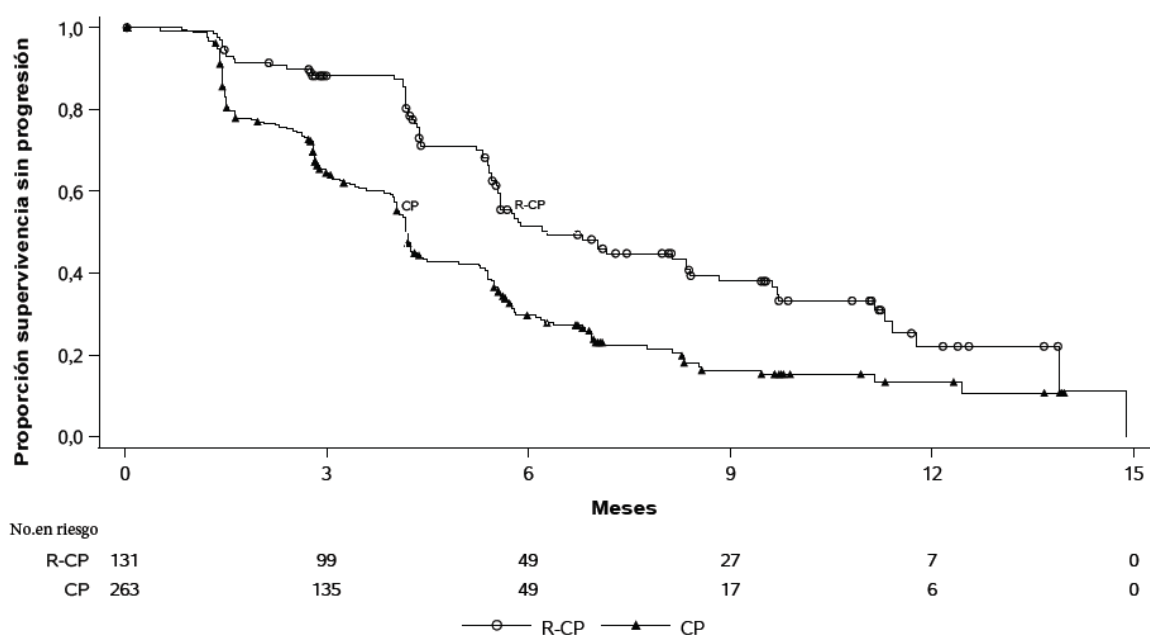
NE = no estimable

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

^a Según la evaluación RCIE

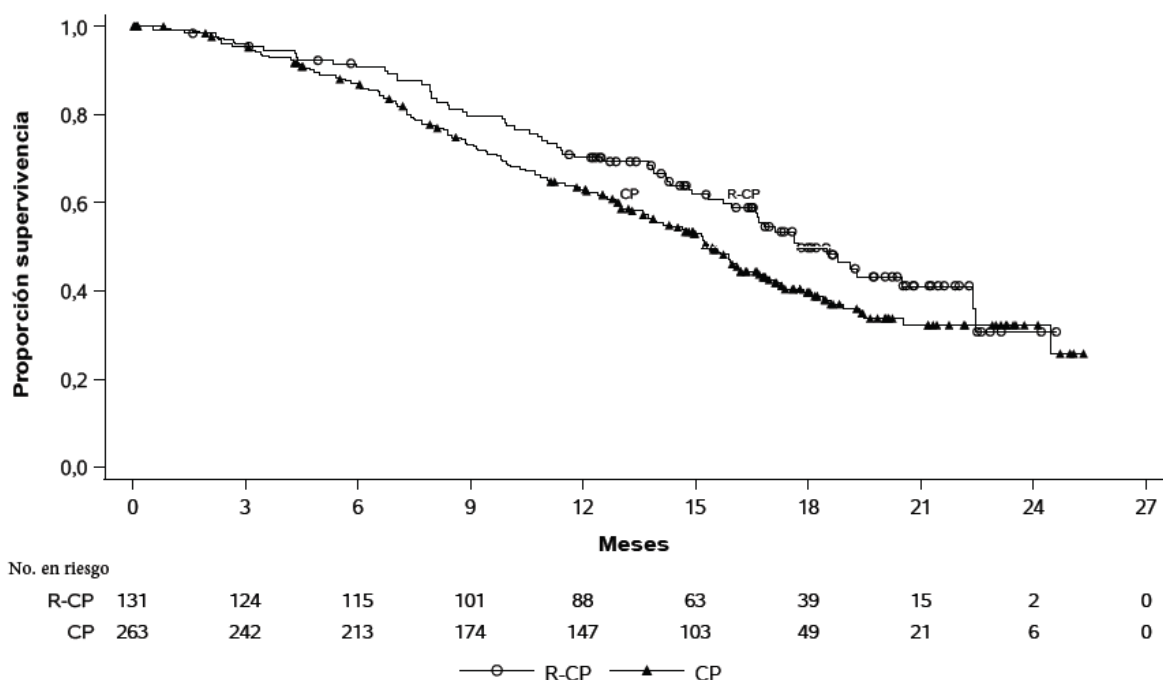
^b El valor de p se compara con nivel de significancia bilateral de 0,0142. Los resultados de SG no son significativos en el momento del segundo análisis intermedio.

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



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

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM con tratamiento previo



Datos de eficacia en las metástasis intracraneales

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

de CP). La mediana de seguimiento de Rybrevant formulación intravenosa-CP fue aproximadamente 18,6 meses.

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

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

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

Rybrevant formulación intravenosa se administró por vía intravenosa a razón de 1 400 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 1 750 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 3 semanas con una dosis de 1 750 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 2 100 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) a partir de la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El carboplatino se administró por vía intravenosa a un área bajo la curva de concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas hasta un máximo de 12 semanas. Pemetrexed se administró por vía intravenosa en dosis de 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según estado funcional ECOG (0 o 1), y metástasis cerebrales previas (sí o no). Los pacientes aleatorizados al grupo de carboplatino y pemetrexed con progresión de la enfermedad confirmada podían cruzarse de grupo para recibir monoterapia con Rybrevant formulación intravenosa.

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

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

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados de eficacia en PAPILLON

	Rybrevant intravenous formulación+ carboplatino+ pemetrexed (N = 153)	carboplatino+ pemetrexed (N = 155)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^a		
Número de acontecimientos	84 (55 %)	132 (85 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	11,4 (9,8, 13,7)	6,7 (5,6, 7,3)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,395 (0,29, 0,52); <i>p</i> < 0,0001	

Tasa de respuesta objetiva^{a, b}		
TRO, % (IC del 95 %)	73 % (65 %, 80 %)	47 % (39 %, 56 %)
Razón de posibilidades (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	3,0 (1,8, 4,8); <i>p</i> < 0,0001	
Respuesta completa	3,9 %	0,7 %
Respuesta parcial	69 %	47 %
Supervivencia global (SG)^c		
Número de acontecimientos	40	52
Mediana de SG, meses (IC del 95 %)	NE (28,3, NE)	28,6 (24,4, NE)
HR (IC del 95 %); valor de <i>p</i>	0,756 (0,50, 1,14); <i>p</i> = 0,1825	

IC = intervalo de confianza

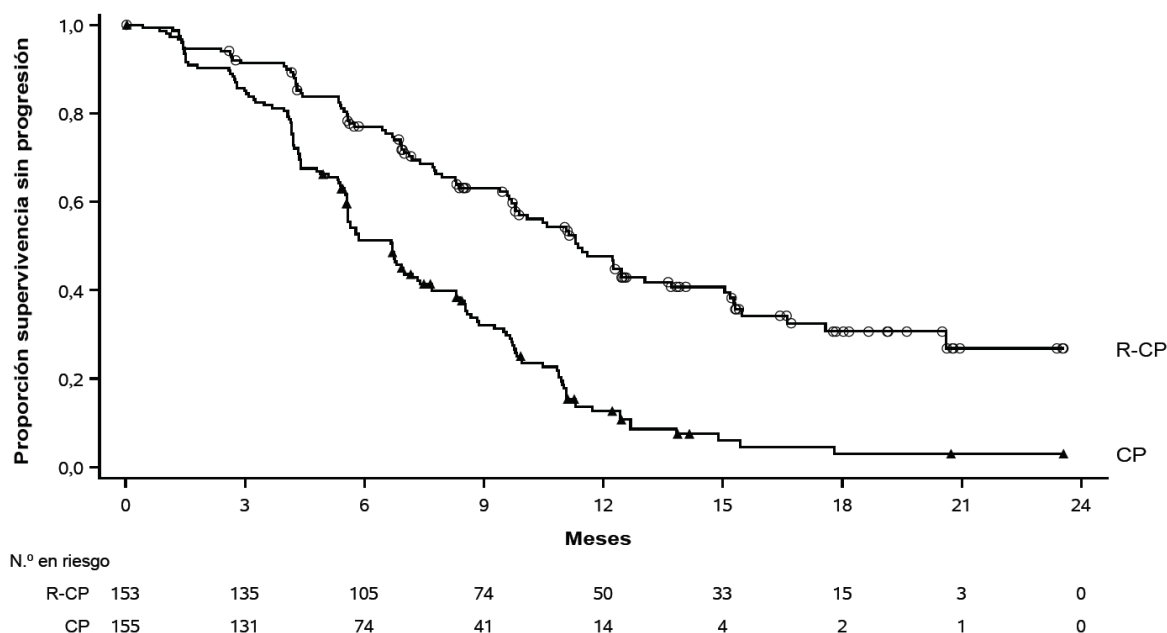
NE = no estimable

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

^b Basada en la estimación de Kaplan-Meier.

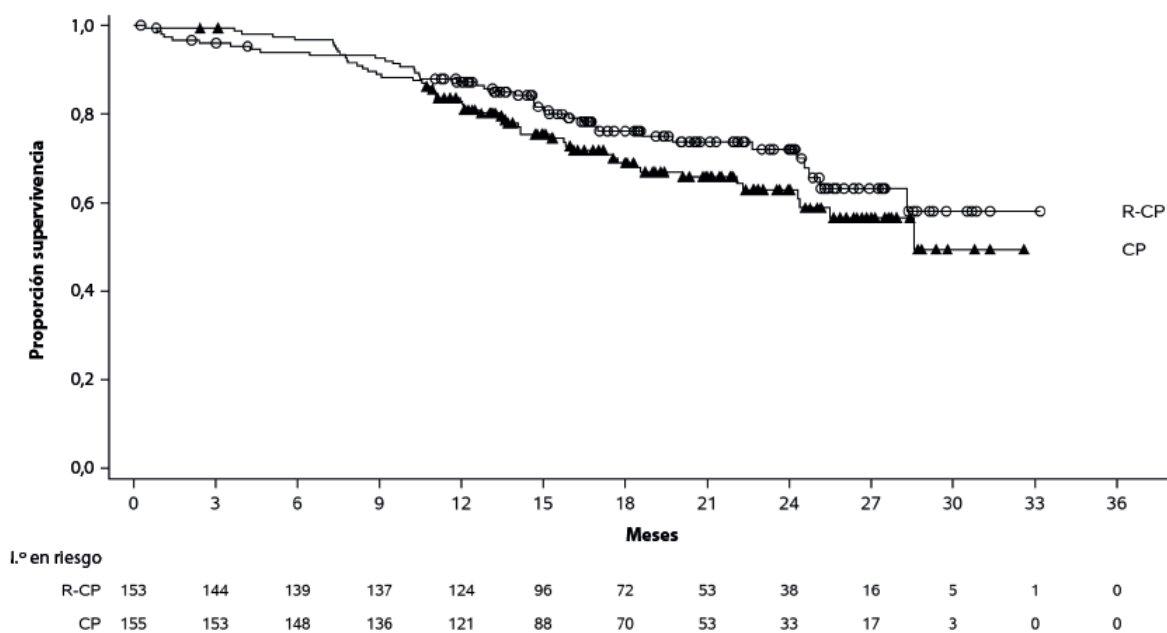
^c Basada en los resultados de una SG actualizada con una mediana de seguimiento de 20,9 meses. El análisis de la SG no se ajustó para posibles efectos de confusión derivados del cruce de grupos (78 [50,3 %] pacientes del grupo de carboplatino + pemetrexed que recibieron tratamiento posterior con Rybrevant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

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con CPNM sin tratamiento previo mediante evaluación RCIE



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

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de SG en pacientes con CPNM sin tratamiento previo



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

CHRYSALIS es un estudio multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes realizado para evaluar la seguridad y la eficacia de Rybrevant formulación intravenosa en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. Se evaluó la eficacia en 114 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que presentaban mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR, cuya enfermedad había progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino, y que tenían una mediana de seguimiento de 12,5 meses. Se analizaron localmente muestras de tejido tumoral (93 %) y/o plasma (10 %) de todos los pacientes para determinar el estado de la mutación de inserción en el exón 20 del EGFR, utilizando una técnica de secuenciación de nueva generación (NGS) en el 46 % de los pacientes y/o una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 41 % de los pacientes; en el 4 % de los pacientes no se especificaron los métodos de detección. Pacientes con metástasis cerebrales no tratadas o con historia de EPI necesitando tratamiento prolongado con esteroides u otros agentes inmunosupresivos en los últimos 2 años no fueron elegibles para el estudio. Rybrevant formulación intravenosa se administró por vía intravenosa a razón de 1 050 mg para los pacientes < 80 kg o de 1 400 mg para los pacientes ≥ 80 kg una vez por semana durante 4 semanas, y luego cada 2 semanas a partir de la semana 5 hasta la pérdida del beneficio clínico o toxicidad inaceptable. La variable primaria de la eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador, definida como respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) según RECIST v1.1. Además, la variable primaria fue evaluada mediante una revisión central independiente enmascarada (RCIE). Las variables secundarias de la eficacia incluían la duración de la respuesta (DR).

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

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: Resultados de eficacia en CHRYSALIS

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

IC = Intervalo de confianza

^a Respuesta confirmada

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

^c Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

Se observó actividad antitumoral en los subtipos de mutaciones estudiadas.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) con poca frecuencia tras el tratamiento con Rybrevant formulación subcutánea.

No hubo evidencias de alteraciones en la farmacocinética, eficacia o perfil de seguridad debido a los anticuerpos contra amivantamab. Entre los 741 pacientes que recibieron Rybrevant formulación subcutánea en monoterapia o como parte de una terapia en combinación, 66 pacientes (9 %) obtuvieron resultado positivo para anticuerpos contra rHuPH20 derivados del tratamiento. La inmunogenicidad frente a rHuPH20 observada en estos pacientes no afectó a la farmacocinética de amivantamab.

Personas de edad avanzada

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rybrevant en todos los grupos de la población pediátrica en el CPNM (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea, la media geométrica (CV %) de biodisponibilidad de amivantamab es del 66,6 % (14,9 %) con una mediana de tiempo para alcanzar la concentración máxima de 3 días, sobre la base de las estimaciones de parámetros FC individuales de amivantamab para los pacientes que recibieron administración subcutánea en el análisis de la FC poblacional.

Para la pauta posológica de administración subcutánea cada 2 semanas, la media geométrica (CV %) máxima de la concentración valle de amivantamab después de la 4.^a dosis semanal fue de 335 $\mu\text{g/ml}$ (32,7 %). El $\text{AUC}_{1 \text{ semana}}$ media aumentó en 3,5 veces desde la primera dosis hasta el día 1 del ciclo 2. El máximo de la concentración mínima de amivantamab tras la administración subcutánea en monoterapia y en combinación con lazertinib se observa típicamente al final de la pauta de administración semanal (día 1 del ciclo 2). La concentración en equilibrio de amivantamab se alcanza aproximadamente hacia la semana 13. La media geométrica (CV %) de la concentración valle en equilibrio de amivantamab el día 1 del ciclo 4 fue de 206 $\mu\text{g/ml}$ (39,1 %).

En la tabla 14 se indican la media geométrica (CV %) máxima de la concentración valle (C_{valle} día 1 del ciclo 2) y el área bajo la curva de concentración-tiempo del ciclo 2 ($AUC_{\text{Día 1-15}}$) tras la administración subcutánea e intravenosa de las dosis recomendadas de amivantamab en pacientes con CPNM. Estos criterios de valoración FC fueron la base para la demostración de no inferioridad que respalda la transición de la formulación intravenosa a la subcutánea.

Tabla 14: Resumen de parámetros de farmacocinética sérica de amivantamab en pacientes con CPNM (estudio PALOMA-3)

Parámetro	Rybrevent formulación subcutánea 1 600 mg (2 240 mg para peso corporal \geq 80 kg)	Rybrevent formulación intravenosa 1 050 mg (1 400 mg para peso corporal \geq 80 kg)
	Media geométrica (CV %)	
C_{valle} ($\mu\text{g/ml}$) día 1 del ciclo 2	335 (32,7 %)	293 (31,7 %)
$AUC_{(\text{Día1-15})}$ ($\mu\text{g/ml}$) ciclo 2	135 861 (30,7 %)	131 704 (24,0 %)

Para la pauta posológica de administración subcutánea cada 3 semanas, la media geométrica (CV %) máxima de la concentración valle de amivantamab después de la 3.^a dosis semanal fue de 438 $\mu\text{g/ml}$ (26,6 %). La media geométrica (CV %) de la concentración valle en equilibrio de amivantamab fue de 208 $\mu\text{g/ml}$ (35,6 %).

Para la pauta posológica de administración subcutánea cada 4 semanas, la media geométrica (CV %) máxima de la concentración valle de amivantamab después de la 4.^a dosis semanal fue de 350 $\mu\text{g/ml}$ (30,5 %). La media geométrica (CV %) de la concentración valle en equilibrio de amivantamab fue de 131 $\mu\text{g/ml}$ (55,9 %).

Distribución

Según las estimaciones de parámetros FC individuales de amivantamab para pacientes que recibieron administración subcutánea en el análisis de la FC poblacional, la media geométrica (CV %) del volumen total de distribución de amivantamab administrado por vía subcutánea es de 5,69 l (23,8 %).

Eliminación

Según las estimaciones de parámetros FC individuales de amivantamab para pacientes que recibieron administración subcutánea en el análisis de la FC poblacional, la media geométrica (CV %) estimada del CL lineal y la semivida terminal asociada son de 0,224 l/día (26,0 %) y 18,8 días (34,3 %) respectivamente.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de amivantamab en función de la insuficiencia hepática leve [(bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN) o (LSN $<$ bilirrubina total \leq 1,5 x LSN)] o moderada ($1,5 \times$ LSN $<$ bilirrubina total \leq 3 \times LSN y cualquier AST). Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados ($n = 1$), pero no existen pruebas que indiquen que se precise un ajuste de la dosis para estos pacientes. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>$ 3 veces el LSN) sobre la farmacocinética de amivantamab.

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de amivantamab en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Toxicología reproductiva

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos sobre la reproducción y el desarrollo fetal; sin embargo, basándose en su mecanismo de acción, amivantamab puede causar daño fetal o anomalías en el desarrollo. Tal y como se recoge en la literatura, la reducción, eliminación o interrupción de la señalización del EGFR embrionario o materno puede impedir la implantación, causar la pérdida embrionaria durante varias etapas de la gestación (a través de los efectos sobre el desarrollo de la placenta), causar anomalías en el desarrollo de múltiples órganos o la muerte temprana en los fetos supervivientes. Del mismo modo, la inactivación de MET o de su ligando, el factor de crecimiento de hepatocitos (FCH), fue letal para el embrión debido a defectos graves en el desarrollo de la placenta, y los fetos mostraron defectos en el desarrollo muscular de múltiples órganos. Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la placenta; por lo tanto, amivantamab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

Sal disódica dihidratada del EDTA

Ácido acético glacial

L-metionina

Polisorbato 80 (E433)

Acetato de sodio trihidratado

Sacarosa

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años

Jeringa preparada

Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante hasta 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C seguido de un periodo de hasta 24 horas a una temperatura de 15 °C a 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de preparación de la dosis evite el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la preparación de la jeringa, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 10 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con cierre de elastómero y sello de aluminio con tapón desprendible que contiene 1 600 mg de amivantamab. Envase de 1 vial.

Solución de 14 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con cierre de elastómero y sello de aluminio con tapón desprendible que contiene 2 240 mg de amivantamab. Envase de 1 vial.

Solución de 15 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con cierre de elastómero y sello de aluminio con tapón desprendible que contiene 2 400 mg de amivantamab. Envase de 1 vial.

Solución de 22 ml en un vial de vidrio de tipo 1 con cierre de elastómero y sello de aluminio con tapón desprendible que contiene 3 520 mg de amivantamab. Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Rybrevent formulación subcutánea es para un solo uso y está listo para usar.

La solución inyectable se debe preparar utilizando una técnica aséptica como se indica a continuación:

Preparación

- Determine la dosis necesaria y el(los) vial(es) de Rybrevent formulación subcutánea apropiado(s) en función del peso del paciente en el momento de referencia (ver sección 4.2).
- Para la administración cada 4 semanas, los pacientes < 80 kg reciben 1 600 mg a la semana desde la semana 1 hasta la semana 4, y después 3 520 mg cada 4 semanas a partir de la semana 5. Los pacientes ≥ 80 kg reciben 2 240 mg a la semana desde la semana 1 hasta la semana 4, y después 4 640 mg cada 4 semanas a partir de la semana 5.
- Para la administración cada 2 semanas, los pacientes < 80 kg reciben 1 600 mg y los pacientes ≥ 80 kg reciben 2 240 mg a la semana desde la semana 1 hasta la semana 4, y después cada dos semanas a partir de la semana 5.
- Para la administración cada 3 semanas, los pacientes < 80 kg reciben 1 600 mg el día 1 de la semana 1, después 2 400 mg a la semana desde la semana 2 hasta la semana 4, y después cada 3 semanas a partir de la semana 7. Los pacientes ≥ 80 kg reciben 2 240 mg el día 1 de la semana 1; después 3 360 a la semana desde la semana 2 hasta la semana 4, y después cada 3 semanas a partir de la semana 7.

- Saque el(los) vial(es) de Rybrevant formulación subcutánea apropiado(s) de la nevera (2 °C a 8 °C).
- Compruebe que la solución de Rybrevant es de incolora a color amarillo pálido. No utilizar si se observan partículas opacas, cambio de color u otras partículas extrañas.
- Equilibrar Rybrevant formulación subcutánea a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) durante un mínimo de 15 minutos. No calentar Rybrevant formulación subcutánea de ningún otro modo. No agitar.
- Extraiga el volumen de inyección necesario de Rybrevant formulación subcutánea del vial con una jeringa de un tamaño adecuado utilizando una aguja de transferencia. Las jeringas más pequeñas requieren menos fuerza durante la preparación y la administración.
- Cada volumen de inyección no debe superar los 15 ml. Divida las dosis que requieran más de 15 ml en volúmenes aproximadamente iguales en varias jeringas.
- Rybrevant formulación subcutánea es compatible con agujas hipodérmicas de acero inoxidable, jeringas de polipropileno y policarbonato, y equipos de perfusión subcutánea de polietileno, poliuretano y policloruro de vinilo. También se puede utilizar una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para irrigar un equipo de perfusión subcutánea si es necesario.
- Sustituya la aguja de transferencia por los accesorios apropiados para transporte o administración. Se recomienda usar una aguja de calibre 21G a 23G o un equipo de perfusión subcutánea para facilitar la administración.

Conservación de la jeringa preparada

La jeringa preparada se debe administrar de inmediato. Si la administración inmediata no fuera posible, conserve la jeringa preparada refrigerada durante un periodo máximo de 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C seguido de un periodo máximo de 24 horas a una temperatura ambiente de entre 15 °C y 30 °C. La jeringa preparada se debe desechar si se conserva durante más de 24 horas refrigerada o más de 24 horas a temperatura ambiente. Si se conserva en la nevera, la solución debe estar a temperatura ambiente antes de la administración.

Eliminación

Este medicamento es de un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003
EU/1/21/1594/004
EU/1/21/1594/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09/dic/2021
Fecha de la última renovación: 11/sep/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

