

MAHALAGANG BAHAGI SA IMPORMASYON TUNGKOL SA PAGRESESETA
Hindi kasama sa bahaging ito ang lahat ng impormasyong kailangan para
magamit ang RYBREVANT nang ligtas at epektibo. Tingnan ang buong
impormasyon sa pagreresetang para sa RYBREVANT.

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) injection, para sa intravenous na paggamit
Paunang Pag-apruba ng U.S.: 2021

KAMAKAILANG MAHALAGANG MGA PAGBABAGO

Mga Indikasyon at Paggamit (1)	09/2024
Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2)	02/2025
Mga Babala at Pag-iingat (5)	02/2025

MGA INDIKASYON AT PAGGAMIT

Ang RYBREVANT ay isang bispecific na EGF receptor-directed at MET receptor-directed antibody na inirerekomenda para gamitin:

- kasama ng lazertinib para sa unang linya ng paggamot para sa mga pasyenteng nasa hustong gulang na may locally advanced o metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) na may epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions o exon 21 L858R substitution mutations, gaya ng natukoy sa isang pagsusuri na aprubado ng FDA. (1, 2.2)
- kasama ng carboplatin at pemetrexed para sa paggamot sa mga pasyenteng nasa hustong gulang na may locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 19 deletion o exon 21 L858R substitution mutation, na ang sakit ay lumala sa panahon ng pagkatapos ng paggamot ng EGFR tyrosine kinase inhibitor. (1, 2.2)
- kasama ng carboplatin at pemetrexed para sa unang linya ng paggamot para sa mga pasyenteng nasa hustong gulang na may locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 20 insertion mutation, gaya ng natukoy sa isang pagsusuri na aprubado ng FDA. (1, 2.2)
- bilang isang solong gamot para sa paggamot sa mga pasyenteng nasa hustong gulang na may locally advanced o metastatic na NSCLC na may EGFR exon 20 insertion mutations, gaya ng natukoy sa isang pagsusuri na aprubado ng FDA, na ang sakit ay lumala sa pagkatapos ng platinum-based chemotherapy. (1, 2.2)

DOSIS AT PAGBIBIGAY NG GAMOT

- Ang inirerekomendang dosis ng RYBREVANT ay batay sa timbang ng katawan sa baseline at ibinibigay bilang intravenous infusion pagkatapos ng pag-dilute. (2.3, 2.5, 2.6, 2.7)
- Ibigay ang mga paunang gamot gaya ng inirerekomenda. (2.5)
- Ibigay sa pamamagitan ng isang peripheral na linya sa Linggo 1 at Linggo 2 upang mabawasan ang panganib ng mga reaksyong nauugnay sa infusion. (2.8)
- Ibigay ang RYBREVANT kasama ng chemotherapy linggu-linggo sa loob ng 4 na linggo, na may paunang dosis bilang split infusion sa Linggo 1 sa Araw 1 at Araw 2, pagkatapos ay ibigay bawat 3 linggo simula sa Linggo 7. (2.3)
- Ibigay ang RYBREVANT kasama ng lazertinib o RYBREVANT bilang solong gamot linggu-linggo sa loob ng 5 linggo, na may paunang dosis bilang split infusion sa Linggo 1 sa Araw 1 at Araw 2, pagkatapos ay ibigay bawat 2 linggo simula sa Linggo 7. (2.4)
- Kapag ibinibigay ang RYBREVANT kasama ng lazertinib, magbigay ng anticoagulant prophylaxis upang maiwasan ang mga venous thromboembolic (VTE) na kaganapan para sa unang apat na buwan ng paggamot. (2.4)
- Ibigay ang na-dilute na RYBREVANT sa pamamagitan ng ugat ayon sa bilis ng infusion sa Talahanayan 8 at 9. (2.8)

Timbang ng Katawan (sa Baseline)	Dosis	Inirerekomendang Dosis
Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed		
Mas mababa sa 80 kg	Mga Linggo 1-4	1,400 mg
	Simula Linggo 7	1,750 mg
Higit sa o katumbas ng 80 kg	Mga Linggo 1-4	1,750 mg
	Simula Linggo 7	2,100 mg
Kombinasyon ng RYBREVANT at ng Lazertinib o ng RYBREVANT bilang solong gamot		
Mas mababa sa 80 kg	Mga Linggo 1-5 Simula Linggo 7	1,050 mg
Higit sa o katumbas ng 80 kg	Mga Linggo 1-5 Simula Linggo 7	1,400 mg

MGA URI AT DAMI NG DOSIS

Injection: 350 mg/7 mL (50 mg/mL) na solution sa isang solong dosis na vial (3)

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) injection

MGA KONTRAINDIKASYON

Wala. (4)

MGA BABALA AT PAG-IINGAT

- Mga Reaksyon na Nauugnay sa Infusion (Infusion-Related Reactions, IRR):** Ihinto ang infusion sa unang senyales ng mga IRR. Bawasan ang bilis ng infusion o permanenteng ihinto ang RYBREVANT batay sa kalubhaan. (2.6, 5.1)
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis:** Subaybayan ang bago o lumalalang mga sintomas na nagpapahiwatig ng ILD. Kaagad na ihinto ang RYBREVANT sa mga pasyenteng may pinaghihihinalang ILD/pneumonitis at permanenteng ihinto kung makumpirma ang ILD/pneumonitis. (2.6, 5.2)
- Mga Kaganapang Venous Thromboembolic (VTE) na may Kaugnayan sa Paggamit ng Lazertinib:** Inirerekomenda ang prophylactic anticoagulation para sa unang apat na buwan ng paggamot. Subaybayan ang mga senyales at sintomas ng VTE at gamutin ayon sa medikal na naaangkop. Pansamantalang ihinto ang RYBREVANT at lazertinib batay sa kalubhaan. Kapag nasimulan na ang anticoagulant na paggamot, ipagpatuloy ang RYBREVANT at lazertinib sa parehong dosis sa pagpapasya ng healthcare provider. Permanenteng ihinto ang RYBREVANT at ipagpatuloy ang lazertinib para sa paulit-ulit na VTE sa kabila ng therapeutic anticoagulation. (2.6, 5.3)
- Mga Hindi Kanais-nais na Reaksyon sa Balat:** Maaaring magdulot ng matinding pamamantal kabilang ang toxic epidermal necrolysis (TEN) at acneiform dermatitis. Pansamantalang ihinto, bawasan ang dosis, o permanenteng ihinto ang RYBREVANT batay sa kalubhaan. (2.6, 5.4)
- Toxicity sa Mata:** Agad na i-refer ang mga pasyente na may lumalalang sintomas ng mata sa isang ophthalmologist. Pansamantalang ihinto, bawasan ang dosis, o permanenteng ihinto ang RYBREVANT batay sa kalubhaan. (2.6, 5.5)
- Embryo-Fetal Toxicity:** Maaaring magdulot ng pinsala sa sanggol sa sinapupunan. Payuhan ang mga babae na potensyal na magkaanak tungkol sa potensyal na panganib sa sanggol sa sinapupunan at gumamit ng epektibong contraception. (5.6, 8.1, 8.3)

MGA HINDI KANAIS-NAIS NA REAKSYON

Kombinasyon ng RYBREVANT at Lazertinib

- Ang pinakakaraniwang hindi kanais-nais na reaksiyon ($\geq 20\%$) ay pamamantal, toxicity sa kuko, reaksyong nauugnay sa infusion, pananakit ng kalamnan at buto, singaw, pamamanas, VTE, paresthesia, matinding pagkapagod, pagtaae, kahirapang dumumi, COVID-19, pagdurugo, panunuyo ng balat, kawalan ng ganang kumain, pangangati, pagduduwal, at toxicity sa mata. (6.1)
- Ang pinakakaraniwang Grade 3 o 4 na mga abnormalidad sa laboratoryo ($\geq 2\%$) ay pagbaba ng albumin, pagbaba ng sodium, pagtaas ng ALT, pagbaba ng potassium, pagbaba ng hemoglobin, pagtaas ng AST, pagtaas ng GGT, at pagtaas ng magnesium. (6.1)

Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed

- Ang pinakakaraniwang hindi kanais-nais na reaksiyon ($\geq 20\%$) ay ang pamamantal, toxicity sa kuko, reaksiyon na nauugnay sa infusion, matinding pagkapagod, pagduduwal, singaw, kahirapang dumumi, pamamanas, pagbaba ng gana sa pagkain, pananakit ng kalamnan at buto, pagsusuka, at COVID-19. (6.1)
- Ang pinakakaraniwang Grade 3 o 4 na mga abnormalidad sa laboratoryo ($\geq 2\%$) ay pagbaba ng mga neutrophil, pagbaba ng mga platelet, pagbaba ng mga hemoglobin, pagbaba ng potassium, pagbaba ng sodium, pagtaas ng alanine aminotransferase, pagtaas ng gamma glutamyl transferase, at pagbaba ng albumin. (6.1)

RYBREVANT bilang Solong Gamot

- Ang pinakakaraniwang hindi kanais-nais na reaksiyon ($\geq 20\%$) ay pamamantal, IRR, impeksyon sa paligid ng mga kuko, pananakit ng kalamnan at buto, paghingal, pagduduwal, matinding pagkapagod, pamamanas, singaw, ubo, kahirapang dumumi, at pagsusuka. (6.1)
- Ang pinakakaraniwang Grade 3 o 4 na mga abnormalidad sa laboratoryo ($\geq 2\%$) ay pagbaba ng mga lymphocyte, pagbaba ng albumin, pagbaba ng phosphate, pagbaba ng potassium, pagtaas ng alkaline phosphatase, pagtaas ng glucose, pagtaas ng gamma-glutamyl transferase, at pagbaba ng sodium. (6.1)

Upang mag-ulat ng MGA PINAGHIHINALANG HINDI KANAIS-NAIS NA REAKSYON, makipag-ugnayan sa Janssen Biotech, Inc. sa 1-800-526-7736 o FDA sa 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

PAGGAMIT PARA SA PARTIKULAR NA POPULASYON

Pagpapasuso: Pinagpapayo na huwag magpasuso. (8.2)

Tingnan ang Talahanayan 17 para sa IMPORMASYON SA PAGPAPAYO SA PASYENTE at pag-label ng pasyente na aprubado ng FDA.

Binago: 02/2025

BUONG IMPORMASYON TUNGKOL SA PAGRERESETA: NILALAMAN***1 MGA INDIKASYON AT PAGGAMIT**

- 1.1 Unang Linya ng Paggamot sa NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation
- 1.2 Nakaraang Paggamot sa NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation
- 1.3 Unang Linya ng Paggamot sa NSCLC na may mga EGFR Exon 20 Insertion Mutation
- 1.4 Nakaraang Paggamot sa NSCLC na may mga EGFR Exon 20 Insertion Mutation

2 DOSIS AT PAGBIBIGAY NG GAMOT

- 2.1 Mahalagang Impormasyon tungkol sa Dosis
- 2.2 Paggili ng Pasyente
- 2.3 Inirerekomendang Dosis ng RYBREVANT Kasama ng Carboplatin at Pemetrexed para sa Paggamot sa NSCLC – Bawat 3 linggong pagbibigay ng dosis
- 2.4 Inirerekomendang Dosis ng RYBREVANT Kasama ng Lazertinib o RYBREVANT bilang solong gamot - Bawat 2 linggong pagbibigay ng dosis
- 2.5 Mga Inirerekomendang Paunang Gamot
- 2.6 Mga Pagbabago sa Dosis para sa Hindi Kanais-nais na Reaksyon
- 2.7 Paghahanda
- 2.8 Pagbibigay ng Gamot

3 MGA URI AT DAMI NG DOSIS**4 MGA KONTRAINDIKASYON****5 MGA BABALA AT PAG-IINGAT**

- 5.1 Mga Reaksyon na Nauugnay sa Infusion
- 5.2 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis
- 5.3 Mga Kaganapang Venous Thromboembolic (VTE) na may Kaugnayan sa Magkabay na Paggamit ng RYBREVANT at Lazertinib
- 5.4 Mga Hindi Kanais-nais na Reaksyon sa Balat
- 5.5 Toxicity sa Mata
- 5.6 Embryo-Fetal Toxicity

BUONG IMPORMASYON SA PAGRERESETA**1 MGA INDIKASYON AT PAGGAMIT****1.1 Unang Linya ng Paggamot sa NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation**

Ang RYBREVANT, kasama ng lazertinib, ay inirerekomenda para sa unang linya ng paggamot para sa mga pasyenteng nasa hustong gulang na may locally advanced o metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) na may mga epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletion o mga exon 21 L858R substitution mutation, gaya ng natukoy sa isang pagsusuri na aprubado ng FDA. [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.2)].

1.2 Ginamot Nang NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation

Ang RYBREVANT, kasama ng carboplatin at pemetrexed, ay inirerekomenda para sa paggamot sa mga pasyenteng nasa hustong gulang na may locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 19 deletion o mga exon 21 L858R substitution mutation, na ang sakit ay lumala sa panahon ng o pagkatapos ng paggamot ng EGFR tyrosine kinase inhibitor [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.2)].

1.3 Unang Linya ng Paggamot ng NSCLC na may mga EGFR Exon 20 Insertion Mutation

Ang RYBREVANT, kasama ng carboplatin at pemetrexed, ay inirerekomenda para sa unang linya ng paggamot para sa mga pasyenteng nasa hustong gulang na may locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 20 insertion mutation, gaya ng natukoy sa isang pagsusuri na aprubado ng FDA [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.2)].

1.4 Ginamot Nang NSCLC na may mga EGFR Exon 20 Insertion Mutation

Ang RYBREVANT ay inirerekomenda bilang isang solong gamot para sa paggamot sa mga pasyenteng nasa hustong gulang na may locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 20 insertion mutation, gaya ng natukoy sa isang pagsusuri na aprubado ng FDA [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.2)], na ang sakit ay lumala sa o pagkatapos ng platinum-based chemotherapy.

2 DOSIS AT PAGBIBIGAY NG GAMOT**2.1 Mahalagang Impormasyon tungkol sa Dosis**

- Ibigay ang mga paunang gamot bago ang bawat infusion ng RYBREVANT ayon sa inirerekomenda [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.5)].
- Ibigay ang na-dilute na RYBREVANT sa loob ng ugat ayon sa bilis ng infusion sa mga Talahanayan 8 at 9, na may paunang dosis bilang split infusion sa Linggo 1 sa Araw 1 at Araw 2 [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.8)].
- Ibigay ang RYBREVANT sa pamamagitan ng peripheral na linya sa loob ng Linggo 1 Araw 1 at 2 at Linggo 2 upang mabawasan ang panganib ng mga reaksiyong nauugnay sa infusion [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.8)].
- Kapag ibinibigay ang RYBREVANT kasama ng carboplatin at pemetrexed, i-infuse muna ang pemetrexed, pangalawa ang carboplatin, at panghuli ang RYBREVANT [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.8)].
- Kapag ibinibigay ang RYBREVANT kasama ng lazertinib, ipainom ang lazertinib anumang oras bago ang RYBREVANT infusion [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.8)].
- Kapag ibinibigay ang RYBREVANT kasama ng lazertinib, magbigay ng anticoagulant prophylaxis upang maiwasan ang mga venous thromboembolic (VTE) na kaganapan para sa unang apat na buwan ng paggamot [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.4)].

6 HINDI KANAIS-NAIS NA REAKSYON

- 6.1 Karanasan sa Mga Klinikal na Pagsubok
- 6.2 Karanasan sa Postmarketing

8 PAGGAMIT PARA SA PARTIKULAR NA MGA POPULASYON

- 8.1 Pagbubuntis
- 8.2 Pagpapasuso
- 8.3 Mga Babae at Lalaking May Potensyal na Magkaanak
- 8.4 Paggamit para sa mga Bata
- 8.5 Paggamit para sa Matatanda

11 PAGLALARAWAN**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mekanismo ng Pagkilos
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Pagdudulot ng Kanser, Pagbabago sa Genes, Pagkawala ng Kakayahang sa Pagbubuntis

14 MGA KLINIKAL NA PAG-AARAL

- 14.1 Unang Linya ng Paggamot sa NSCLC na may Exon 19 deletion o Exon 21 L858R Substitution Mutation - MARIPOSA
- 14.2 Ginamot Nang mga Pasyenteng may NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation - MARIPOSA-2
- 14.3 Unang Linya ng Paggamot ng NSCLC na may mga Exon 20 Insertion Mutation - PAPILLON
- 14.4 Ginamot Nang NSCLC na may mga Exon 20 Insertion Mutation - CHRYSALIS

16 PAANO ANG PAGBIBIGAY NG SUPPLY/PAGTATAGO AT PANGANGASIWA**17 IMPORMASYON SA PAGPAPAYO NG PASYENTE**

*Hindi nakalista ang mga seksyon o subsection na tinanggal mula sa buong impormasyon sa pagrereseta.

2.2 Paggili ng Pasyente

Pumili ng mga pasyente para sa paggamot ng RYBREVANT batay sa pagkakaroon ng mutation gaya ng natukoy sa isang pagsusuri na aprubado ng FDA.

Talahanayan 1: Paggili ng Pasyente

Indikasyon	Pamamaraan ng Paggamot	Pinagmulan para sa Pagsusuri
Unang Linya ng Paggamot sa NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation [tingnan ang Mga Indikasyon at Paggamit (1.1)]	Kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib	- Mga specimen ng tumor o plasma. - Maaaring isagawa ang pagsusuri anumang oras mula sa paunang diagnosis. - Ang pagsusuri ay hindi kailangang ulitin kapag ang EGFR mutation status ay naitatag na.
Dati nang ginamot na locally advanced o metastatic NSCLC na may mga EGFR Exon 19 deletion o mga Exon 21 L858R substitution mutation (lumalang sakit matapos gumamit ng EGFR tyrosine kinase inhibitor) [tingnan ang Mga Indikasyon at Paggamit (1.2)]	Kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed	
Unang Linya ng Paggamot sa NSCLC na may mga EGFR Exon 20 Insertion Mutation [tingnan ang Mga Indikasyon at Paggamit (1.3)]	Kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed	
Ginamot Nang NSCLC na may mga EGFR Exon 20 Insertion Mutation [tingnan ang Mga Indikasyon at Paggamit (1.4)]	RYBREVANT bilang solong gamot	

Ang impormasyon sa mga aprubadong pagsusuri ng FDA ay available sa: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.3 Inirerekomendang Dosis ng RYBREVANT Kasama ng Carboplatin at Pemetrexed para sa Paggamot sa NSCLC – Bawat 3 linggong pagbibigay ng dosis

Ang inirerekomendang dosis ng RYBREVANT, na ibinibigay kasama ng carboplatin at pemetrexed ay batay sa timbang ng katawan sa baseline ay makikita sa Talahanayan 2.

Talahanayan 2: Inirerekomendang Dosis para sa Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed

Timbang ng katawan sa Baseline ^a	Inirerekomendang Dosis	Iskedyul ng Pagbibigay ng Dosis
Mas mababa sa 80 kg	1,400 mg	Lingguhan (kabuuan ng 4 na dosis) mula sa Linggo 1 hanggang 4 - Linggo 1 - split infusion sa Araw 1 at Araw 2 - Mga Linggo 2 hanggang 4 - infusion sa Araw 1 - Mga Linggo 5 at 6 - walang dosis
	1,750 mg	Tuwing 3 linggo simula sa Linggo 7 pataas

Talahanayan 2: Inirerekomendang Dosis para sa Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed (pagpapatuloy)		
Timbang ng katawan sa Baseline ^a	Inirerekomendang Dosis	Iskedyul ng Pagbibigay ng Dosis
Higit sa o katumbas ng 80 kg	1,750 mg	Lingguhan (kabuuan ng 4 na dosis) mula sa Linggo 1 hanggang 4 - Linggo 1 - split infusyon sa Araw 1 at Araw 2 - Mga Linggo 2 hanggang 4 - infusyon sa Araw 1 - Mga Linggo 5 at 6 - walang dosis
	2,100 mg	Tuwing 3 linggo simula sa Linggo 7 pataas

^a Hindi kinakailangang baguhin ang dosis para sa magkakasunod na pagbabago ng timbang ng katawan.

Ang inirerekomendang pagkakasunod-sunod sa pagbibigay at pamamaraan para sa kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed ay makikita sa Talahanayan 3.

Talahanayan 3: Pagkakasunod-sunod ng Pagbibigay at Pamamaraan para sa Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed

Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed		
Ibigay ang pamamaraan ng paggamot ayon sa sumusunod na pagkakasunod-sunod: unang ibigay ang pemetrexed, pangalawa ang carboplatin, at huli ang RYBREVANT.		
Gamot	Dosis	Tagal/Timing ng Paggamot
Pemetrexed	Pemetrexed 500 mg/m ² sa loob ng ugat Sumangguni sa Buong Impormasyon sa Pagrereseta ng pemetrexed para sa kumpletong impormasyon.	Tuwing 3 linggo, ipagpatuloy hanggang sa lumala ang sakit o magkaroon ng hindi katanggap-tanggap na toxicity.
Carboplatin	Carboplatin AUC 5 sa loob ng ugat Sumangguni sa Buong Impormasyon sa Pagrereseta ng carboplatin para sa kumpletong impormasyon.	Tuwing 3 linggo hanggang sa 12 linggo.
RYBREVANT	RYBREVANT sa loob ng ugat Tingnan ang Talahanayan 2.	Tuwing 3 linggo, ipagpatuloy hanggang sa lumala ang sakit o magkaroon ng hindi katanggap-tanggap na toxicity.

2.4 Inirerekomendang Dosis ng RYBREVANT Kasama ng Lazertinib o RYBREVANT bilang solong gamot - Bawat 2 linggong dosing

Ang inirerekomendang dosis ng RYBREVANT kasama ng lazertinib o RYBREVANT bilang isang solong gamot, batay sa timbang ng katawan sa baseline, ay ibinibigay sa Talahanayan 4. Ibigay ang RYBREVANT hanggang sa lumala ang sakit o hindi katanggap-tanggap na toxicity.

Talahanayan 4: Inirerekomendang Iskedyul ng Dosis para sa RYBREVANT Kasama ng Lazertinib o RYBREVANT bilang Solong Gamot

Timbang ng katawan sa Baseline ^a	Inirerekomendang Dosis	Iskedyul ng Pagbibigay ng Dosis
Mas mababa sa 80 kg	1,050 mg	Lingguhan (kabuuan ng 5 dosis) mula sa Mga Linggo 1 hanggang 5 - Linggo 1 - split infusyon sa Araw 1 at Araw 2 - Mga Linggo 2 hanggang 5 - infusyon sa Araw 1 - Mga Linggo 6 - walang dosis
		Tuwing 2 linggo simula sa Linggo 7 pataas

Talahanayan 4: Inirerekomendang Iskedyul ng Dosis para sa RYBREVANT Kasama ng Lazertinib o RYBREVANT bilang Solong Gamot (pagpapatuloy)		
Timbang ng katawan sa Baseline ^a	Inirerekomendang Dosis	Iskedyul ng Pagbibigay ng Dosis
Higit sa o katumbas ng 80 kg	1,400 mg	Lingguhan (kabuuan ng 5 dosis) mula sa Mga Linggo 1 hanggang 5 - Linggo 1 - split infusyon sa Araw 1 at Araw 2 - Mga Linggo 2 hanggang 5 - infusyon sa Araw 1 - Mga Linggo 6 - walang dosis
		Tuwing 2 linggo simula sa Linggo 7 pataas

^a Hindi kinakailangang baguhin ang dosis para sa magkakasunod na pagbabago ng timbang ng katawan.

Kombinasyon ng RYBREVANT at Lazertinib

Pagkakasunod-sunod ng Pagbibigay

Kapag ibinigay kasama ng lazertinib, ibigay ang RYBREVANT anumang oras pagkatapos ng lazertinib kapag ibinigay sa parehong araw. Sumangguni sa impormasyon sa pagrereseta ng lazertinib para sa inirerekomendang impormasyon sa pagbibigay ng dosis ng lazertinib. Ibigay ang RYBREVANT kasama ng lazertinib hanggang sa lumala ang sakit o hindi katanggap-tanggap na toxicity.

Mga Kasabay na Gamot

Kapag sinisimulan ang paggamot gamit ang RYBREVANT kasama ng lazertinib, magbigay ng anticoagulant prophylaxis upang maiwasan ang mga venous thromboembolic (VTE) na kaganapan para sa unang apat na buwan ng paggamot [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.3)]. Kung walang mga palatandaan o sintomas ng VTE sa unang apat na buwan ng paggamot, isaalang-alang ang paghinto ng anticoagulant prophylaxis sa pagpapasya ng healthcare provider. Sumangguni sa impormasyon sa pagrereseta ng lazertinib para sa impormasyon tungkol sa mga magkakasabay na gamot.

Kapag sinisimulan ang paggamot gamit ang RYBREVANT kasabay ng lazertinib, magbigay ng emollient cream na walang alkohol (hal., walang isopropanol, walang ethanol) at hikayatin ang mga pasyente na limitahan ang pagkakalantad sa araw habang ginagamot at hanggang 2 buwan pagkatapos ng paggamot. Dapat ding magsuot ng protektibong damit at gumamit ng broad-spectrum UVA/UVB sunscreen upang mabawasan ang panganib ng mga hindi kanais-nais na reaksiyon sa balat [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.4)]. Isaalang-alang ang mga pangontrang hakbang (hal., paggamit ng mga oral na antibiotic) upang mabawasan ang panganib ng mga hindi kanais-nais na reaksiyon sa balat. Sumangguni sa impormasyon sa pagrereseta ng lazertinib para sa impormasyon tungkol sa mga magkakasabay na gamot.

2.5 Mga Inirerekomendang Paunang Gamot

Bago ang unang infusyon ng RYBREVANT (Linggo 1, Araw 1 at 2), ibigay ang mga paunang gamot ayon sa inilarawan sa Talahanayan 5 upang mabawasan ang panganib ng mga reaksiyon na may kaugnayan sa pagbibigay ng infusyon [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.1)].

Ang pagbibigay ng glucocorticoid ay kinakailangan lamang sa Linggo 1, Araw 1 at 2 na dosis at kapag muling sinimulan pagkatapos ng matagal na pagkaantala ng dosis, pagkatapos ay ayon sa pangangailangan para sa mga kasunod na infusyon (tingnan ang Talahanayan 5). Magbigay ng parehong antihistamine at antipyretic bago ibigay ang lahat ng infusyon.

Talahanayan 5: Mga Paunang Gamot

Medikasyon	Dosis	Paraan ng Paggamot	Agwat ng Pagbibigay ng Dosis Bago Ibigay ang RYBREVANT
Antihistamine*	Diphenhydramine (25 hanggang 50 mg) o katumbas	Sa loob ng ugat	15 hanggang 30 minuto
		Inumin sa bibig	30 hanggang 60 minuto
Antipyretic*	Acetaminophen (650 hanggang 1,000 mg)	Sa loob ng ugat	15 hanggang 30 minuto
		Inumin sa bibig	30 hanggang 60 minuto
Glucocorticoid [†]	Dexamethasone (20 mg) o katumbas	Sa loob ng ugat	45 hanggang 60 minuto
Glucocorticoid [†]	Dexamethasone (10 mg) o katumbas	Sa loob ng ugat	45 hanggang 60 minuto

* Kinakailangan sa lahat ng dosis.

[†] Kinakailangan sa paunang dosis (Linggo 1 Araw 1).

[‡] Kinakailangan sa pangalawang dosis (Linggo 1 Araw 2); opsyonal para sa mga kasunod na dosis.

2.6 Mga Pagbabago sa Dosis para sa Hindi Kanais-nais na Reaksyon

Ang inirerekomendang pagbawas ng dosis para sa hindi kanais-nais na reaksiyon sa RYBREVANT ay nakalista sa Talahanayan 6.

Talahanayan 6: Mga Pagbabawas ng Dosis para sa Hindi Kanais-nais na Reaksyon sa RYBREVANT

Dosis kung saan nangyari ang hindi kanais-nais na reaksiyon	ika ¹ Pagbawas ng Dosis	ika ² Pagbawas ng Dosis	ika ³ Pagbawas ng Dosis
1,050 mg	700 mg	350 mg	Ihinto ang paggamit ng RYBREVANT
1,400 mg	1,050 mg	700 mg	
1,750 mg	1,400 mg	1,050 mg	
2,100 mg	1,750 mg	1,400 mg	

Ang inirerekomendang mga pagbabago sa dosis at pamamahala ng Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon sa RYBREVANT ay makikita sa Talahanayan 7.

Talahanayan 7: Inirerekomendang mga Pagbabago sa Dosis at Pamamahala ng Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon sa RYBREVANT

Hindi Kanais-nais na Reaksiyon	Kalubhaan	Mga Pagbabago sa Dosis
Mga reaksiyong nauugnay sa infusyon (infusion-related reactions o IRR) [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.1)]	Grade 1 hanggang 2	- Ihinto ang infusyon ng RYBREVANT kung pinaghihinalaang may IRR at subaybayan ang pasyente hanggang sa mawala ang mga sintomas ng reaksiyon. - Ipagpatuloy ang infusyon sa 50% ng bilis ng infusyon kung saan nangyari ang reaksiyon. - Kung walang karagdagang sintomas pagkatapos ng 30 minuto, maaaring pabilisin ang infusyon (tingnan ang Talahanayan 8 at 9). - Isama ang corticosteroid kasabay ng mga paunang gamot para sa kasunod na dosis (tingnan ang Talahanayan 5).
	Grade 3	- Ihinto ang infusyon ng RYBREVANT at magbigay ng mga gamot para sa tulong na pangangalaga. Patuloy na subaybayan ang pasyente hanggang sa malutas ang mga sintomas ng reaksiyon. - Ipagpatuloy ang infusyon sa 50% ng bilis ng infusyon kung saan nangyari ang reaksiyon. - Kung walang karagdagang sintomas pagkatapos ng 30 minuto, maaaring pabilisin ang infusyon (tingnan ang Talahanayan 8 at 9). - Isama ang corticosteroid kasabay ng mga paunang gamot para sa kasunod na dosis (tingnan ang Talahanayan 5). Para sa paulit-ulit na Grade 3, permanenteng ihinto ang RYBREVANT.
	Grade 4 o anumang Grade anaphylaxis / anaphylactic na mga reaksiyon	Permanenteng ihinto ang RYBREVANT.
Interstitial Lung Disease (ILD)/ pneumonitis [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.2)]	Kahit anong Grade	- Pansamantalang ihinto ang RYBREVANT kung pinaghihinalaang ang ILD/pneumonitis. - Permanenteng ihinto ang RYBREVANT kung nakumpirma ang ILD/pneumonitis.

Talahanayan 7: Inirerekomendang mga Pagbabago sa Dosis at Pamamahala ng Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon sa RYBREVANT (pagpapatuloy)

Hindi Kanais-nais na Reaksiyon	Kalubhaan	Mga Pagbabago sa Dosis
Venous Thromboembolic (VTE) na Mga Kaganapan [Nalalapat sa kombinasyon ng lazertinib, tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.3)]	Grade 2 o 3	- Pansamantalang ihinto ang RYBREVANT at lazertinib. - Magbigay ng paggamot na anticoagulant ayon sa klinikal na pangangailangan. - Kapag nasimulan na ang paggamot na anticoagulant, ipagpatuloy ang RYBREVANT at lazertinib sa parehong antas ng dosis, ayon sa pagpapasya ng healthcare provider.
	Grade 4 o paulit-ulit Grade 2 o 3 sa kabila ng therapeutic level na anticoagulation	- Pansamantalang ihinto ang lazertinib at permanenteng ihinto ang RYBREVANT. - Magbigay ng paggamot na anticoagulant ayon sa klinikal na pangangailangan. - Kapag nasimulan na ang paggamot na anticoagulant, maaaring ipagpatuloy ang paggamot sa lazertinib sa parehong antas ng dosis, ayon sa pagpapasya ng healthcare provider.
Hindi Kanais-nais na Reaksiyon sa Balat (kabilang ang dermatitis acneiform, pangangati, panunuyo ng balat) [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.4)]	Grade 1 o Grade 2	- Simulan ang pamamahala ng tulong sa pangangalaga. - Muling suriin pagkatapos ng 2 linggo; kung hindi gumaling ang pamamantal, isaalang-alang ang pagbawas ng dosis.
	Grade 3	- Pansamantalang ihinto ang RYBREVANT at simulan ang pamamahala ng tulong sa pangangalaga. - Kapag gumaling na sa ≤ Grade 2, ipagpatuloy ang RYBREVANT sa mas mababang dosis. - Kung hindi gumaling sa loob ng 2 linggo, permanenteng ihinto ang paggamot.
	Grade 4	Permanenteng ihinto ang RYBREVANT.
	Malubhang bullous, paltos, o kondisyon ng pagkabakbak ng balat (kabilang ang toxic epidermal necrolysis (TEN)).	Permanenteng ihinto ang RYBREVANT.
Iba pang Hindi Kanais-nais na Reaksiyon [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)]	Grade 3	- Pansamantalang ihinto ang RYBREVANT hanggang sa bumuti sa ≤ Grade 1 o baseline. - Ipagpatuloy sa parehong dosis kung gumaling sa loob ng 1 linggo. - Ipagpatuloy sa mas mababang dosis kung gumaling pagkatapos ng 1 linggo ngunit sa loob ng 4 na linggo. - Permanenteng ihinto kung hindi gumaling sa loob ng 4 na linggo.
	Grade 4	- Pansamantalang ihinto ang RYBREVANT hanggang sa bumuti sa ≤ Grade 1 o baseline. - Ipagpatuloy sa mas mababang dosis kung gumaling sa loob ng 4 na linggo. - Permanenteng ihinto kung hindi gumaling sa loob ng 4 na linggo. - Permanenteng ihinto para sa paulit-ulit na Grade 4 na reaksiyon.

Inirerekomendang mga Pagbabago sa Dosis para sa Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon sa Kombinasyon ng RYBREVANT at Lazertinib

Kapag ibinibigay ang RYBREVANT kasabay ng lazertinib, kung may hindi kanais-nais na reaksiyon na nangangailangan ng pagbabawas ng dosis pagkatapos pansamantalang ihinto ang paggamot at gumaling, bawasan muna ang dosis ng RYBREVANT.

Sumangguni sa impormasyon sa pagrereseta ng lazertinib para sa impormasyon tungkol sa pagbabago ng dosis para sa lazertinib.

Inirerekomendang mga Pagbabago sa Dosis para sa Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon sa Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed

Kapag ibinibigay ang RYBREVANT kasabay ng carboplatin at pemetrexed, baguhin ang dosis ng isa o higit pang mga gamot. Pansamantalang ihinto o itigil ang RYBREVANT tulad ng ipinapakita sa Talahanayan 7. Sumangguni sa impormasyon sa pagrereseta para sa carboplatin at pemetrexed para sa karagdagang impormasyon sa pagbabago ng dosis.

2.7 Paghahanda

I-dilute at ihanda ang RYBREVANT para ibigay sa pamamagitan ng infusyon sa ugat.

- Suriin na ang solution ng RYBREVANT ay walang kulay o maputlang dilaw. Ang mga produktong gamot na parenteral ay dapat biswal na siyasatin para sa anumang namumuong particle at pagbabago ng kulay bago ibigay, hangga't pinapayagan ng solusyon at lalagyan. Huwag gamitin kung may pagbabago ng kulay o nakikitang mga particle.
- Tukuyin ang kinakailangang dosis at bilang ng vial ng RYBREVANT batay sa paunang timbang ng pasyente *[tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.3)]*. Ang bawat vial ng RYBREVANT ay naglalaman ng 350 mg ng amivantamab-vmjw.
- Kumuha at pagkatapos ay itapon ang 5% na dami ng Dextrose Injection o 0.9% na dami Sodium Chloride Injection mula sa 250 mL infusyon bag na katumbas ng dami ng RYBREVANT na idaragdag (hal., itapon ang 7 mL ng diluent mula sa infusyon bag para sa bawat vial ng RYBREVANT). Gumamit lamang ng mga infusyon bag na gawa sa polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE), o polyolefin blend (PP+PE).
- Kumuha ng 7 mL ng RYBREVANT mula sa bawat vial at idagdag ito sa loob ng infusyon bag. Ang huling dami sa infusyon bag ay dapat na 250 mL. Itapon ang anumang hindi nagamit na bahagi na natitira sa vial.
- Dahan-dahang baligtarin ang bag upang maghalo ang solution. Huwag alugin.
- Ang mga na-dilute na solution ay dapat ibigay sa loob ng 10 oras (kabilang ang oras ng infusyon) sa temperatura ng silid na 15°C hanggang 25°C (59°F hanggang 77°F).

2.8 Pagbibigay ng Gamot

- Ibigay ang na-dilute na RYBREVANT solution *[tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.7)]* sa pamamagitan ng infusyon sa loob ng ugat gamit ang isang infusyon set na may flow regulator at may in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding polyethersulfone (PES) filter (sukat ng pore na 0.2 micrometer).
- Ang mga set ng ibibigay na gamot ay dapat gawa sa polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP, o PE.
- Ang mga set ng ibibigay na gamot na may filter ay dapat punuin muna ng 5% Dextrose Injection o 0.9% Sodium Chloride Injection bago simulan ang bawat RYBREVANT infusyon.
- Huwag i-infuse ang RYBREVANT kasabay ng ibang gamot sa parehong linya ng ugat.

Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed

- Ibigay ang RYBREVANT kasabay ng carboplatin at pemetrexed sa pamamagitan ng infusyon sa ugat tuwing 3 linggo hanggang sa lumala ang sakit o magkaroon ng hindi katanggap-tanggap na toxicity, alinsunod sa bilis ng infusyon na nakasaad sa Talahanayan 8.
- Ibigay ang RYBREVANT sa pamamagitan ng peripheral na linya sa Linggo 1 at Linggo 2 upang mabawasan ang panganib ng mga reaksiyon na nauugnay sa infusyon sa unang yugto ng paggamot *[tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.1)]*.
- Maaaring ibigay ang RYBREVANT sa pamamagitan ng gitnang linya para sa mga susunod na linggo.
- Para sa unang infusyon, ihanda ang RYBREVANT nang malapit sa oras ng infusyon hangga't maaari upang mabigyang-daan ang posibilidad ng pinalawig na oras ng infusyon kung sakaling magkaroon ng reaksiyon na nauugnay sa infusyon.
- Unang ibigay ang pemetrexed infusyon, pangalawa ang carboplatin infusyon, at huli ang RYBREVANT infusyon.

Talahanayan 8: Bilis ng Infusyon sa Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed para sa Paggamot ng NSCLC

Timbang ng Katawan na Mas Mababa sa 80 kg			
Linggo	Dosis (bawat 250 mL na bag)	Pauna Bilis ng Infusyon (mL/oras)	Kasunod Bilis ng Infusion [†] (mL/oras)
Linggo 1 (split dose infusyon)			
Linggo 1 Araw 1	350 mg	50	75
Linggo 1 Araw 2	1,050 mg	33	50
Linggo 2	1,400 mg	65	
Linggo 3	1,400 mg	85	
Linggo 4	1,400 mg	125	
Mga Linggo 5 at 6	Walang dosis		
Linggo 7 at bawat 3 linggo pagkatapos nito	1,750 mg	125	

Talahanayan 8: Bilis ng Infusyon sa Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed para sa Paggamot ng NSCLC (pagpapatuloy)

Timbang ng Katawan na Higit sa o Katumbas ng 80 kg			
Linggo	Dosis (bawat 250 mL na bag)	Pauna Bilis ng Infusyon (mL/oras)	Kasunod Bilis ng Infusion (mL/oras)
Linggo 1 (split dose infusyon)			
Linggo 1 Araw 1	350 mg	50	75
Linggo 1 Araw 2	1,400 mg	25	50
Linggo 2	1,750 mg	65	
Linggo 3	1,750 mg	85	
Linggo 4	1,750 mg	125	
Mga Linggo 5 at 6	Walang dosis		
Linggo 7 at bawat 3 linggo pagkatapos nito	2,100 mg	125	

[†] Kapag walang reaksiyon na may kaugnayan sa infusyon, dagdagan ang paunang bilis ng infusyon sa susunod na bilis ng infusyon matapos ang 2 oras ayon sa kaya ng pasyente. Ang kabuuang oras ng infusyon ay humigit-kumulang 4-6 na oras para sa araw 1 at 6-8 na oras para sa araw 2. Ang kasunod na oras ng infusyon ay humigit-kumulang 2 oras.

Kombinasyon ng RYBREVANT at ng Lazertinib o ng RYBREVANT bilang solong gamot

- Ibigay ang RYBREVANT bilang isang solong gamot na infusyon tuwing 2 linggo sa pamamagitan ng ugat hanggang sa lumala ang sakit o may hindi katanggap-tanggap na toxicity alinsunod sa bilis ng infusyon na nasa Talahanayan 9.
- Ibigay ang RYBREVANT sa pamamagitan ng peripheral na linya sa Linggo 1 at Linggo 2, upang mabawasan ang panganib ng mga reaksiyon na nauugnay sa infusyon sa unang yugto ng paggamot *[tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.1)]*.
- Maaaring ibigay ang RYBREVANT sa pamamagitan ng gitnang linya para sa mga susunod na linggo.
- Para sa unang infusyon, ihanda ang RYBREVANT nang malapit sa oras ng infusyon hangga't maaari upang mabigyang-daan ang posibilidad ng pinalawig na oras ng infusyon kung sakaling magkaroon ng reaksiyon na nauugnay sa infusyon.
- Kapag ibinigay kasama ng lazertinib, ibigay ang RYBREVANT anumang oras pagkatapos ng lazertinib kapag ibinigay sa parehong araw.

Talahanayan 9: Bilis ng Infusyon ng RYBREVANT kasabay ng Lazertinib o RYBREVANT bilang Solong Gamot

Timbang ng Katawan na Mas Mababa sa 80 kg			
Linggo	Dosis (bawat 250 mL na bag)	Pauna Bilis ng Infusyon (mL/oras)	Kasunod Bilis ng Infusion [†] (mL/oras)
Linggo 1 (split dose infusyon)			
Linggo 1 Araw 1	350 mg	50	75
Linggo 1 Araw 2	700 mg	50	75
Linggo 2	1,050 mg	85	
Linggo 3	1,050 mg	125	
Linggo 4	1,050 mg	125	
Linggo 5	1,050 mg	125	
Linggo 6	Walang dosis		
Linggo 7 at bawat 2 linggo pagkatapos nito	1,050 mg	125	
Timbang ng Katawan na Higit sa o Katumbas ng 80 kg			
Linggo	Dosis (bawat 250 mL na bag)	Pauna Bilis ng Infusyon (mL/oras)	Kasunod Bilis ng Infusion [†] (mL/oras)
Linggo 1 (split dose infusyon)			
Linggo 1 Araw 1	350 mg	50	75
Linggo 1 Araw 2	1,050 mg	35	50
Linggo 2	1,400 mg	65	
Linggo 3	1,400 mg	85	
Linggo 4	1,400 mg	125	
Linggo 5	1,400 mg	125	

Talahanayan 9: Bilis ng Infusion ng RYBREVANT kasabay ng Lazertinib o RYBREVANT bilang Solong Gamot (pagpapatuloy)

Linggo 6	Walang dosis	
Linggo 7 at bawat 2 linggo pagkatapos nito	1,400 mg	125

[†] Kapag walang reaksiyon na may kaugnayan sa infusion, dagdagan ang paunang bilis ng infusion sa susunod na bilis ng infusion matapos ang 2 oras ayon sa kaya ng pasyente. Ang kabuuang oras ng infusion ay humigit-kumulang 4-6 na oras para sa araw 1 at 6-8 na oras para sa araw 2. Ang kasunod na oras ng infusion ay humigit-kumulang 2 oras.

3 MGA URI AT DAMI NG DOSIS

Injection: 350 mg/7 mL (50 mg/mL) walang kulay hanggang sa mapusyaw na dilaw na solusyon sa isang solong dosis na vial.

4 MGA KONTRAINDIKASYON

Wala.

5 MGA BABALA AT PAG-IINGAT

5.1 Mga Reaksiyon na Nauugnay sa Infusion

Maaaring magdulot ang RYBREVANT ng mga reaksiyon na may kaugnayan sa infusion (infusion-related reactions o IRR), kabilang ang anaphylaxis; ang mga senyales at sintomas ng IRR ay kinabibilangan ng paghingal, pamumula ng balat, lagnat, pangininginig, pagduduwal, paninikip ng dibdib, mababang presyon ng dugo, at pagsusuka. Ang median na oras bago magsimula ang IRR ay humigit-kumulang 1 oras.

Pinagsamang RYBREVANT at Lazertinib

Ang kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib ay maaaring magdulot ng mga reaksiyon na nauugnay sa infusion. Sa MARIPOSA, [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nangyari ang IRR sa 63% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib, kabilang ang Grade 3 sa 5% at Grade 4 sa 1% ng mga pasyente. Ang insidente ng mga pagbabago sa pagbibigay ng infusion dahil sa IRR ay 54%, at ang IRR na humantong sa pagbabawas ng dosis ng RYBREVANT ay nangyari sa 0.7% ng mga pasyente. Ang mga reaksiyon na nauugnay sa infusion na humantong sa permanenteng paghinto ng RYBREVANT ay nangyari sa 4.5% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib.

Pinagsamang RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed

Batay sa pinagsamang populasyon sa kaligtasan [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nangyari ang IRR sa 50% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed, kabilang ang Grade 3 (3.2%) na masamang mga reaksiyon. Ang insidente ng mga pagbabago sa pagbibigay ng infusion dahil sa IRR ay 46%, at 2.8% ng mga pasyente ang permanenteng huminto sa paggamit ng RYBREVANT dahil sa IRR.

RYBREVANT bilang Solong Gamot

Sa CHRYSALIS, [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nangyari ang IRR sa 66% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang RYBREVANT bilang isang solong gamot. Sa mga pasyenteng sumasailalim sa paggamot noong Linggo 1 Araw 1, 65% ang nakaranas ng IRR, habang ang insidente ng IRR ay 3.4% sa Araw 2 na infusion, 0.4% sa Linggo 2 na infusion, at 1.1% sa mga sumunod na infusion nang pinagsama-sama. Sa mga naiulat na IRR, 97% ay Grade 1-2, 2.2% ay Grade 3, at 0.4% ay Grade 4. Ang median na oras bago magsimula ay 1 oras (saklaw: 0.1 hanggang 18 oras) matapos ang pagsisimula ng infusion. Ang insidente ng mga pagbabago sa pagbibigay ng infusion dahil sa IRR ay 62%, at 1.3% ng mga pasyente ang permanenteng huminto sa paggamit ng RYBREVANT dahil sa IRR.

Magbigay ng paunang gamot na mga antihistamine, antipyretic, at glucocorticoid at i-infuse ang RYBREVANT ayon sa inirerekomendang paraan ng pagbibigay [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.5)]. Ibigay ang RYBREVANT sa pamamagitan ng peripheral na linya sa Linggo 1 at Linggo 2 upang mabawasan ang panganib ng mga reaksiyon na nauugnay sa infusion [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.8)].

Subaybayan ang mga pasyente para sa mga senyales at sintomas ng mga reaksiyon sanhi ng infusion habang isinasagawa ang RYBREVANT infusion sa isang pasilidad na mayroong mga gamot at kagamitan para sa cardiopulmonary resuscitation. Ihinto ang infusion kung pinaghihinalaang may IRR. Bawasan ang bilis ng infusion o permanenteng ihinto ang RYBREVANT batay sa tindi ng reaksiyon [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.6)]. Kung may anaphylactic reaction, permanenteng ihinto ang RYBREVANT.

5.2 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

Maaaring magdulot ang RYBREVANT ng malubha at maaaring nakamamatay na interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis.

Pinagsamang RYBREVANT at Lazertinib

Sa MARIPOSA [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nangyari ang ILD/pneumonitis sa 3.1% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib, kabilang ang Grade 3 sa 1% at Grade 4 sa 0.2% ng mga pasyente. Mayroong isang kaso ng ILD/pneumonitis na humantong sa pagkamatay, at 2.9% ng mga pasyente ang permanenteng huminto sa paggamit ng RYBREVANT at lazertinib dahil sa ILD/pneumonitis [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)].

Pinagsamang RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed

Batay sa pinagsamang populasyon sa kaligtasan [tingnan ang Mga Masamang Reaksiyon (6.1)], nangyari ang ILD/pneumonitis sa 2.1% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed, kung saan 1.8% ng mga pasyente ang nakaranas ng Grade 3 ILD/pneumonitis. 2.1% ang huminto sa paggamit ng RYBREVANT dahil sa ILD/pneumonitis.

RYBREVANT bilang solong gamot

Sa CHRYSALIS, [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nangyari ang ILD/pneumonitis sa 3.3% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang RYBREVANT bilang isang solong gamot, kung saan 0.7% ng mga pasyente ang nakaranas ng Grade 3 ILD/pneumonitis. Tatlong pasyente (1%) ang permanenteng huminto sa paggamit ng RYBREVANT dahil sa ILD/pneumonitis.

Subaybayan ang mga pasyente para sa mga bagong o lumalalang sintomas na tanda ng ILD/pneumonitis (hal., paghingal, ubo, lagnat). Kaagad na ihinto ang paggamit ng RYBREVANT sa mga pasyenteng pinaghihinalaang may ILD/pneumonitis at permanenteng ihinto ito kung makumpirma ang ILD/pneumonitis [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.6)].

5.3 Mga Kaganapang Venous Thromboembolic (VTE) na may Kaugnayan sa Magkasabay na Paggamit ng RYBREVANT at Lazertinib

Ang kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib ay maaaring magdulot ng malubha at maaaring nakamamatay na venous thromboembolic (VTE) na mga kaganapan, kabilang ang deep vein thrombosis at pulmonary embolism. Ang karamihan sa mga kaganapang ito ay nangyari sa loob ng unang apat na buwan ng paggamot [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)].

Sa MARIPOSA [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nangyari ang VTE sa 36% ng mga pasyenteng tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib, kabilang ang Grade 3 sa 10% at Grade 4 sa 0.5% ng mga pasyente. Ang on-study na mga VTE ay nangyari sa 1.2% ng mga pasyente (n=5) habang sumasailalim sa anticoagulation therapy. Nagkaroon ng dalawang kaso ng VTE na nauwi sa pagkamatay (0.5%), 9% ng mga pasyente ang nakaranas ng VTE na nagresulta sa paghinto ng dosis ng RYBREVANT, 1% ng mga pasyente ang nagkaroon ng VTE na humantong sa pagbabawas ng dosis ng RYBREVANT, at 3.1% ng mga pasyente ang huminto nang tuluyan sa paggamit ng RYBREVANT dahil sa VTE. Ang median na oras bago lumitaw ang mga VTE ay 84 na araw (saklaw: 6 hanggang 777). Magbigay ng prophylactic anticoagulation sa loob ng unang apat na buwan ng paggamot [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.4)]. Ang paggamit ng mga Vitamin K antagonist ay hindi inirerekomenda. Subaybayan ang mga senyales at sintomas ng kaganapan ng VTE at gamutin ayon sa nararapat na medikal na pangangalaga.

Pansamantalang ihinto ang RYBREVANT at lazertinib batay sa tindi ng kondisyon [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.6)]. Kapag nasimulan na ang anticoagulant na paggamot, maaaring ipagpatuloy ang RYBREVANT at lazertinib sa parehong dosis ayon sa pagpapasya ng healthcare provider [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.4)]. Kung nangyari ulit ang VTE sa kabila ng therapeutic anticoagulation, permanenteng ihinto ang RYBREVANT. Maaaring ipagpatuloy ang paggamot gamit ang lazertinib sa parehong dosis ayon sa pagpapasya ng healthcare provider [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.6)]. Sumangguni sa impormasyon sa pagrereseta ng lazertinib para sa inirerekomendang pagbabago ng dosis ng lazertinib.

5.4 Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon sa Balat

Maaaring magdulot ang RYBREVANT ng matinding pamamantal sa balat, kabilang ang toxic epidermal necrolysis (TEN), dermatitis acneiform, pangangati (pruritus), at panunuyo ng balat.

Pinagsamang RYBREVANT at Lazertinib

Sa MARIPOSA, [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nangyari ang pamamantal sa balat sa 86% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib, kabilang ang Grade 3 sa 26% ng mga pasyente. Ang median na oras bago lumitaw ang pamamantal ay 14 na araw (saklaw: 1 hanggang 556 na araw). Ang pamamantal na nagdulot ng pansamantalang paghinto ng dosis ng RYBREVANT ay nangyari sa 37% ng mga pasyente, habang ang pamamantal na nagdulot ng pagbaba ng dosis ng RYBREVANT ay nangyari sa 23% ng mga pasyente, at ang pamamantal na nagdulot ng permanenteng paghinto ng RYBREVANT ay nangyari sa 5% ng mga pasyente.

Pinagsamang RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed

Batay sa pinagsamang populasyon ng kaligtasan [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nangyari ang pamamantal sa 82% ng mga pasyenteng ginagamot ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed, kabilang ang Grade 3 (15%) na mga hindi kanais-nais na reaksiyon. Ang pamamantal ay nagdulot ng pagbabawas ng dosis sa 14% ng mga pasyente, habang 2.5% ang permanenteng huminto sa paggamit ng RYBREVANT at 3.1% ang tumigil sa paggamit ng pemetrexed.

RYBREVANT bilang Solong Gamot

Sa CHRYSALIS, [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nagkaroon ng pamamantal ang 74% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang RYBREVANT bilang isang solong gamot, kabilang ang 3.3% ng mga pasyente na nagkaroon ng Grade 3 na pamamantal. Ang median na oras bago lumitaw ang pamamantal ay 14 na araw (saklaw: 1 hanggang 276 araw). Ang pamamantal na nagresulta sa pagbabawas ng dosis ay nangyari sa 5% ng mga pasyente, at 0.7% ng mga pasyente ang permanenteng huminto sa paggamit ng RYBREVANT dahil sa pamamantal [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)].

Ang toxic epidermal necrolysis (TEN) ay nangyari sa isang pasyente (0.3%) na ginamot gamit ang RYBREVANT bilang isang solong gamot.

Ipaalam sa mga pasyente na limitahan ang pagkakalantad sa araw habang ginagamot at sa loob ng 2 buwan pagkatapos ng paggamot gamit ang RYBREVANT. Payuhan ang mga pasyente na magsuto ng protektibong damit at gumamit ng broad-spectrum UVA/UVB sunscreen upang maprotektahan ang balat. Inirerekomenda ang alcohol-free (hal., isopropanol-free, ethanol-free) emollient cream para sa tuyong balat.

Kapag sinisimulan ang paggamot gamit ang RYBREVANT, magbigay ng alcohol-free (hal., isopropanol-free, ethanol-free) emollient cream upang mabawasan ang panganib ng mga hindi kanais-nais na reaksiyon sa balat. Isaalang-alang ang mga pangontrang hakbang (hal., paggamit ng mga oral na antibiotic) upang mabawasan ang panganib ng mga hindi kanais-nais na reaksiyon sa balat. Kung magkaroon ng mga reaksiyon sa balat, simulan ang mga topical na corticosteroid at topical at/o oral na antibiotic. Para sa Grade 3 na reaksiyon, gumamit ng oral steroids at isalang-alang na magpakonsulta sa dermatologist. Agad na i-refer ang mga pasyenteng may matinding pamamantal, hindi pangkaraniwang hitsura o pamamahagi ng pantal, o hindi bumubuting kalagayan sa loob ng 2 linggo sa isang dermatologist. Pansamantalang ihinto, bawasan ang dosis, o permanenteng ihinto ang RYBREVANT batay sa tindi ng reaksiyon [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.6)].

5.5 Toxicity sa Mata

Maaaring magdulot ang RYBREVANT ng toxicity sa mata, kabilang ang keratitis, blepharitis, mga sintomas ng tuyong mata, pamumula ng conjunctiva, malabong paningin, pagkasira ng paningin, pangangati ng mata, at uveitis.

Pinagsamang RYBREVANT at Lazertinib

Sa MARIPOSA [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nangyari ang toxicity sa mata sa 16% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib, kabilang ang Grade 3 o 4 toxicity sa mata sa 0.7% ng mga pasyente. Pansamantalang ihinto, bawasan ang dosis, o permanenteng ihinto ang RYBREVANT depende sa tindi ng reaksiyon, at ipagpatuloy ang lazertinib batay sa tindi ng reaksiyon [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.4)].

Pinagsamang RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed

Batay sa pinagsamang populasyon ng kaligtasan [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (6.1)], nangyari ang toxicity sa mata sa 16% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed. Ang lahat ng mga kaganapan ay Grade 1 o 2.

RYBREVANT bilang Solong Gamot

Sa CHRYSALIS [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)], nangyari ang keratitis sa 0.7% at uveitis sa 0.3% ng mga pasyenteng ginamot gamit ang RYBREVANT. Ang lahat ng mga kaganapan ay Grade 1-2.

Agad na i-refer ang mga pasyente na may bago o lumalalang sintomas ng mata sa isang ophthalmologist. Pansamantalang ihinto, bawasan ang dosis, o permanenteng ihinto ang RYBREVANT batay sa tindi ng reaksiyon [tingnan ang Dosis at Pagbibigay ng Gamot (2.6)].

5.6 Embryo-Fetal Toxicity

Batay sa mekanismo ng pagkilos nito at mga natuklasan mula sa mga modelo ng hayop, maaaring magdulot ng pinsala sa sanggol sa sinapupunan ang RYBREVANT kapag ibinigay sa isang buntis. Ang pagbibigay ng iba pang mga EGFR inhibitor sa mga buntis na hayop ay nagresulta sa mas mataas na insidente ng kapansanan sa pag--develop ng embryo-fetus, pagkamatay ng embryo, at pagkalaglag. Payuhan ang mga babaeng may potensyal na magkaanak tungkol sa posibleng panganib sa sanggol sa sinapupunan. Payuhan ang mga babaeng pasyente na may potensyal na magkaanak na gumamit ng epektibong kontrasepsyon habang ginagamot at sa loob ng 3 buwan pagkatapos ng huling dosis ng RYBREVANT. [tingnan ang Paggamit Para sa Partikular na Mga Populasyon (8.1, 8.3)].

6 HINDI KANAIS-NAIS NA REAKSYON

Ang sumusunod na mga hindi kanais-nais na reaksiyon ay tinalakay sa ibang bahagi ng label:

- Mga Reaksiyong Nauugnay sa Infusion [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.1)]
- Interstitial Lung Disease/Pneumonitis [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.2)]
- Venous Thromboembolic na Mga Kaganapan [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.3)]
- Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon sa Balat [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.4)]
- Toxicity sa Mata [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.5)]

6.1 Karanasan sa Mga Klinikal na Pagsubok

Dahil ang mga klinikal na pagsubok ay isinasagawa sa iba't ibang kondisyon, ang mga naobserbahang porsyento ng hindi kanais-nais na reaksiyon sa mga klinikal na pagsubok ng isang gamot ay hindi maaaring direktang ihambing sa mga porsyento sa klinikal na pagsubok ng ibang gamot at maaaring hindi sumasalamin sa mga porsyentong naobserbahan sa aktuwal na paggamit.

Kombinasyon ng RYBREVANT at Lazertinib

Ang mga datos na inilalarawan sa MGA BABALA AT PAG-IINGAT ay nagmumungkahi ng pagkakalantad sa kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib sa MARIPOSA na pag-aaral sa 421 pasyente na may hindi pa ginagamot na locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga tumor na may mga EGFR exon 19 deletion o mga exon 21 L858R substitution mutation [tingnan ang Mga Klinikal na Pag-aaral (14.1)]. Ang mga pasyente ay tumanggap ng RYBREVANT sa pamamagitan ng ugat sa 1,050 mg (para sa mga pasyente na < 80 kg) o 1,400 mg (para sa mga pasyente na

≥ 80 kg) isang beses sa isang linggo sa loob ng 4 na linggo, at pagkatapos ay tuwing 2 linggo simula linggo 5, kasabay ng lazertinib, 240 mg na iniinom isang beses araw-araw, hanggang sa lumala ang sakit o magkaroon ng hindi katanggap-tanggap na toxicity. Sa 421 pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib, 73% ang nalandad ng 6 na buwan o higit pa at 59% ang nalandad ng higit sa isang taon. Ang pinakakaraniwang hindi kanais-nais na reaksiyon (≥ 20%) ay kinabibilangan ng pamamantal, toxicity sa kuko, reaksiyong nauugnay sa infusion, pamamanas, pananakit ng kalamnan at buto, singaw, VTE, paresthesia, matinding pagkapagod, pagtatae, kahirapang dumumi, COVID-19, panunuyo ng balat, pagdurug, pagbaba ng ganang kumain, pangangati, pagduduwal, at toxicity sa mata. Ang pinakakaraniwang Grade 3 o 4 na mga abnormalidad sa laboratoryo ay (≥ 2%) pagbaba ng albumin, pagtaas ng ALT, pagbaba ng sodium, pagbaba ng hemoglobin, pagtaas ng AST, pagtaas ng GGT at pagtaas ng magnesium.

Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed

Ang pinagsamang populasyon ng kaligtasan na inilalarawan sa MGA BABALA AT PAG-IINGAT ay nagpapakita rin ng pagkakalantad sa kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed sa 281 pasyente sa dalawang pag-aaral:

- MARIPOSA-2 [tingnan ang Mga Klinikal na Pag-aaral (14.2)] sa 130 na pasyente na may dati nang ginamot na locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 19 deletion o mga exon 21 L858R substitution mutation na ang sakit ay lumala pagkatapos o habang ginagamot ng osimertinib.
- PAPILLON [tingnan ang Mga Klinikal na Pag-aaral (14.3)] sa 151 pasyente na may hindi pa ginagamot na locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 20 insertion mutation.

Ang mga pasyente ay tumanggap ng RYBREVANT sa pamamagitan ng ugat sa 1,400 mg (para sa mga pasyente na < 80 kg) o 1,750 mg (para sa mga pasyente na ≥ 80 kg) isang beses sa isang linggo sa loob ng 4 na linggo, at pagkatapos ay tuwing 3 linggo na may dosis na 1,750 mg (para sa mga pasyente na < 80 kg) o 2,100 mg (para sa mga pasyente na ≥ 80 kg) simula linggo 7 hanggang sa lumala ang sakit o magkaroon ng hindi katanggap-tanggap na toxicity, kasabay ng carboplatin sa area under the curve (AUC) 5 isang beses bawat 3 linggo, hanggang sa 12 linggo, at pemetrexed sa 500 mg/m² isang beses bawat 3 linggo hanggang sa lumala ang sakit o magkaroon ng hindi katanggap-tanggap na toxicity. Sa 281 pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed, 65% ang nalandad ng 6 na buwan o higit pa at 24% ang nalandad ng higit sa isang taon. Sa populasyon ng kaligtasan, ang mga pinakakaraniwang (≥ 20%) hindi kanais-nais na reaksiyon ay kinabibilangan ng pamamantal, toxicity sa kuko, reaksiyon na nauugnay sa infusion, matinding pagkapagod, pagduduwal, singaw, kahirapang dumumi, pamamanas, pagbaba ng ganang kumain, pananakit ng kalamnan at buto, pagsusuka, at COVID-19. Ang mga pinakakaraniwang Grade 3 hanggang 4 na abnormalidad sa laboratoryo (≥ 2%) ay kinabibilangan ng pagbaba ng mga neutrophil, pagbaba ng mga leukocyte, pagbaba ng mga platelet, pagbaba ng hemoglobin, pagbaba ng potassium, pagbaba ng sodium, pagtaas ng alanine aminotransferase, pagtaas ng gamma-glutamyl transferase, at pagbaba ng albumin.

RYBREVANT bilang Solong Gamot

Ang mga datos sa MGA BABALA AT PAG-IINGAT ay nagpapakita rin ng pagkakalantad sa RYBREVANT bilang isang solong gamot sa CHRYSALIS [tingnan ang Mga Klinikal na Pag-aaral (14.4)] sa 302 pasyente na may locally advanced o metastatic na NSCLC. Ang mga pasyente ay tumanggap ng RYBREVANT sa 1,050 mg (para sa mga pasyente na may baseline na timbang na < 80 kg) o 1,400 mg (para sa mga pasyente na may baseline na timbang na ≥ 80 kg) isang beses sa isang linggo sa loob ng 4 na linggo, at pagkatapos ay tuwing 2 linggo hanggang sa lumala ang sakit o magkaroon ng hindi katanggap-tanggap na toxicity. Sa 302 pasyente na tumanggap ng RYBREVANT bilang isang solong gamot, 36% ang nalandad ng 6 na buwan o higit pa at 12% ang nalandad ng higit sa isang taon. Sa populasyon ng kaligtasan, ang mga pinakakaraniwang (≥ 20%) hindi kanais-nais na reaksiyon ay kinabibilangan ng pamamantal, reaksiyon na nauugnay sa infusion, impeksyon sa paligid ng mga kuko, pananakit ng kalamnan at buto, paghiging, pagduduwal, pamamanas, ubo, matinding pagkapagod, singaw, kahirapang dumumi, pagsusuka, at pangangati. Ang mga pinakakaraniwang Grade 3 hanggang 4 na abnormalidad sa laboratoryo (≥ 2%) ay kinabibilangan ng pagtaas ng gamma glutamyl transpeptidase, pagbaba ng sodium, pagbaba ng potassium, at pagtaas ng alkaline phosphatase.

Unang Linya ng Paggamot ng NSCLC na may mga Exon 19 deletion or mga Exon 21 L858R substitution mutation

Ang mga datos sa kaligtasan na inilalarawan sa ibaba ay nagpapakita ng pagkakalantad sa kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib sa 421 pasyente na hindi pa ginagamot na may locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 19 deletion o exon 21 L858R substitution mutation sa MARIPOSA [tingnan ang Mga Klinikal na Pag-aaral (14.1)]. Ang mga pasyente ay tumanggap ng RYBREVANT sa pamamagitan ng ugat sa 1,050 mg (para sa mga pasyente na < 80 kg) o 1,400 mg (para sa mga pasyente na ≥ 80 kg) isang beses sa isang linggo sa loob ng 4 na linggo, at pagkatapos ay tuwing 2 linggo simula linggo 5, kasabay ng lazertinib, 240 mg na iniinom isang beses araw-araw. Sa 421 pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib, 73% ang nalandad sa RYBREVANT ng ≥ 6 na buwan at 59% ang nalandad sa RYBREVANT ng higit sa 1 taon.

Ang kalagitnaan ng edad ng mga pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib ay 64 na taon (saklaw: 25 hanggang 88); 64% ay babae; 59% ay Asyano, 38% ay Puti, 1.7% ay American Indian o Alaska Native, 0.7% ay Itim o African American, 1% ay may hindi alam na lahi o iba pang lahi; at 13% ay Hispanic o Latino. 67% ang may Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) na 1, 33% ang may ECOG PS na 0, 60% ang may mga EGFR exon 19 deletion, at 40% ang may mga EGFR exon 21 L858R substitution mutation.

Ang mga malubhang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 49% ng mga pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib. Ang mga malubhang hindi kanais-nais na reaksiyon na nangyari sa $\geq 2\%$ ng mga pasyente ay kinabibilangan ng VTE (11%), pulmonya (4%), rashes, at ILD/pneumonitis (2.9% bawat isa), COVID-19 (2.4%), pleural effusion, at reaksiyon na nauugnay sa infusyon (2.1% bawat isa). Ang mga nakamamatay na hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 7% ng mga pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib, na sanhi ng kamatayan na hindi tiyak ang dahilan (1.2%); sepsis at respiratory failure (1% bawat isa); pulmonya, myocardial infarction, at biglaang pagkamatay (0.7% bawat isa); cerebral infarction, pulmonary embolism (PE), at COVID-19 infection (0.5% bawat isa); at ILD/pneumonitis, acute respiratory distress syndrome (ARDS), at cardiopulmonary arrest (0.2% bawat isa).

Ang permanenteng paghinto ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 34% ng mga pasyente. Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nagresulta sa permanenteng paghinto ng gamot sa $\geq 1\%$ ng mga pasyente ay kinabibilangan ng pamamantal, reaksiyon na nauugnay sa infusyon, toxicity sa kuko, VTE, ILD/pneumonitis, pulmonya, pamamanas, pagbaba ng albumin, matinding pagkapagod, paresthesia, at paghingal.

Ang pansamantalang paghinto sa dosis ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 88% ng mga pasyente. Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nangangailangan ng pansamantalang paghinto ng dosis sa $\geq 5\%$ ng mga pasyente ay kinabibilangan ng reaksiyon na nauugnay sa infusyon, pamamantal, toxicity sa kuko, COVID-19, VTE, pagtaas ng ALT, pamamanas, at pagbaba ng albumin.

Ang pagbawas ng dosis ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 46% ng mga pasyente. Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nangangailangan ng pagbawas ng dosis sa $\geq 5\%$ ng mga pasyente ay ang pamamantal at toxicity sa kuko.

Ang mga pinakakaraniwang hindi kanais-nais na reaksiyon ($\geq 20\%$) ay kinabibilangan ng pamamantal, toxicity sa kuko, reaksiyon na nauugnay sa infusyon, pananakit ng kalamnan at buto, singaw, pamamanas, VTE, paresthesia, matinding pagkapagod, pagtatae, kahirapang dumumi, COVID-19, pagdurugo, panunuyo ng balat, pagbaba ng ganang kumain, pangangati, at pagduduwal. Ang mga pinakakaraniwang Grade 3 o 4 na abnormalidad sa laboratoryo ($\geq 2\%$) ay kinabibilangan ng pagbaba ng albumin, pagbaba ng sodium, pagtaas ng ALT, pagbaba ng potassium, pagbaba ng hemoglobin, pagtaas ng AST, pagtaas ng GGT, at pagtaas ng magnesium.

Ibinubuo ng Talahanayan 10 ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon ($\geq 10\%$) sa MARIPOSA.

Talahanayan 10: Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon ($\geq 10\%$) sa mga Pasyente na may NSCLC na may Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation sa MARIPOSA

Hindi Kanais-nais na Reaksiyon	Kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Mga karamdaman sa balat at ilalim ng balat				
Pamamantal*	86	26	48	1.2
Toxicity sa kuko*	71	11	34	0.7
Panunuyo ng balat*	25	1	18	0.2
Pangangati	24	0.5	17	0.2
Pagkasugat, pagkakalason at mga komplikasyon mula sa proseso				
Reaksiyon na nauugnay sa infusyon ⁺	63	6	0	0
Mga karamdaman sa kalamnan at buto at mga connective tissue				
Pananakit ng kalamnan at buto*	47	2.1	39	1.9
Karamdaman sa tiyan at bituka				
Singaw*	43	2.4	27	0.5
Pagtatae*	31	2.6	45	0.9
Kahirapang dumumi	29	0	13	0
Pagduduwal	21	1.2	14	0.2
Pagsusuka	12	0.5	5	0
Pananakit ng tiyan*	11	0	10	0
Almoranas	10	0.2	2.1	0.2
Pangkalahatang karamdaman at kondisyon sa bahaging tinurukan				
Pamamanas*	43	2.6	8	0
Matinding Pagkapagod*	32	3.8	20	1.9
Lagnat	12	0	9	0
Mga karamdaman sa daluyan ng dugo				
Venous thromboembolism*	36	11	8	2.8
Pagdurugo*	25	1	13	1.2

Talahanayan 10: Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon ($\geq 10\%$) sa mga Pasyente na may NSCLC na may Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation sa MARIPOSA (pagpapatuloy).

Hindi Kanais-nais na Reaksiyon	Kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Mga karamdaman sa nervous system				
Paresthesia*	35	1.7	10	0.2
Pagkahilo*	14	0	10	0
Pananakit ng ulo*	13	0.2	13	0
Mga impeksyon at impestasyon				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
Conjunctivitis	11	0.2	1.6	0
Mga karamdaman sa metabolismo at nutrisyon				
Nabawasang gana sa pagkain	24	1	18	1.4
Mga karamdaman sa paghinga, thoracic, at mediastinal				
Ubo*	19	0	23	0
Paghingal*	14	1.7	17	3.5
Mga sakit sa mata				
Toxicity sa mata*	16	0.7	7	0
Mga problema sa pag-iisip				
Hindi makatulog	10	0	11	0

* Mga pinagsamang termino

+ Naaanngkop para sa RYBREVANT lang

Ang mga klinikal na makabuluhang hindi kanais-nais na reaksiyon na nangyari sa $< 10\%$ ng mga pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib ay kinabibilangan ng ILD/pneumonitis (3.1%).

Ibinubuo sa Talahanayan 11 ang mga abnormalidad sa laboratoryo sa MARIPOSA.

Talahanayan 11: Piling mga Abnormalidad sa Laboratoryo ($\geq 20\%$) na Lumala mula sa Baseline sa mga Pasyente na may NSCLC na may EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation sa MARIPOSA⁺

Abnormalidad sa Laboratoryo	Kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Chemistry				
Pagbaba ng albumin	89	8	22	0.2
Pagtaas ng ALT	65	7	29	2.6
Pagtaas ng AST	52	3.8	36	1.9
Pagtaas ng alkaline phosphatase	45	0.5	15	0.5
Pagbaba ng calcium (naitama)	41	1.4	27	0.7
Pagtaas ng GGT	39	2.6	24	1.9
Pagbaba ng sodium	38	7	35	5
Pagbaba ng potassium	30	5	15	1.2
Pagtaas ng creatinine	26	0.7	35	0.7
Pagbaba ng magnesium	25	0.7	10	0.2
Pagtaas ng magnesium	12	2.6	20	4.8
Hematology				
Pagbaba ng bilang ng platelet	52	0.7	57	1.4
Pagbaba ng hemoglobin	47	3.8	56	1.9
Pagbaba ng puting selula ng dugo	38	1	66	0.7
Pagbaba ng mga neutrophil	15	1.4	33	1.4

⁺ Ang denominator na ginamit upang kalkulahin ang rate ay ang bilang ng mga pasyente na may baseline na halaga at hindi bababa sa isang halaga pagkatapos ng paggamot para sa partikular na pagsusuri sa laboratoryo.

Ginamot Nang Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation

Ang mga datos ukol sa kaligtasan na inilalarawan sa ibaba ay nagpapakita ng pagkalandat sa kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed, na sinuri sa MARIPOSA-2 [tingnan ang Mga Klinikal na Pag-aaral (14.2)]. Ang mga kwalipikadong pasyente ay may locally advanced o metastatic NSCLC na may mga EGFR exon 19 deletion o mga exon 21 L858R substitution mutation, at may lumalalang sakit pagkatapos gamutin ng osimertinib. Kwalipikado ang mga pasyente na walang sintomas o ginamot na at may stable na intracranial metastases. Ang mga pasyente ay tumanggap ng RYBREVANT sa pamamagitan ng ugat sa 1,400 mg (para sa mga pasyente na < 80 kg) o 1,750 mg (para sa mga pasyente na ≥ 80 kg) isang beses linggo sa loob ng 4 na linggo, at pagkatapos ay tuwing 3 linggo na may dosis na 1,750 mg (para sa mga pasyente na < 80 kg) o 2,100 mg (para sa mga pasyente na ≥ 80 kg) simula linggo 7 hanggang sa lumala ang sakit o magkaroon ng hindi katanggap-tanggap na toxicity, kasabay ng carboplatin sa area under the curve (AUC) 5 isang beses bawat 3 linggo, hanggang sa 12 linggo, at pemetrexed sa 500 mg/m² isang beses bawat 3 linggo hanggang sa lumala ang sakit o magkaroon ng hindi katanggap-tanggap na toxicity. Sa mga pasyente na tumanggap ng RYBREVANT (n=130), 52% ay nalandang ng 6 na buwan o higit pa, at 7% ay nalandang ng higit sa isang taon. The median na tagal ng paggamit ay 6.3 buwan (saklaw: 0 hanggang 14.7 buwan).

Ang kalagitnaan ng edad ay 62 taon (saklaw: 36 hanggang 84 taon); 62% ay babae; 48% ay Asyano, 46% ay Puti, 2.3% ay Itim o African American, 1.5% ay hindi naiulat ang lahi, 1.5% ay hindi alam ang lahi, 0.8% ay Alaska native; 7% ay Hispanic o Latino; at 87% ay may timbang ng katawan sa baseline < 80 kg.

Ang mga malubhang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 32% ng mga pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed. Ang mga malubhang hindi kanais-nais na reaksiyon sa > 2% ng mga pasyente ay kinabibilangan ng paghingal (3.1%), thrombocytopenia (3.1%), sepsis (2.3%), at pulmonary embolism (2.3%). Ang mga nakamamatay na hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 2.3% ng mga pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed; kabilang dito ang respiratory failure, sepsis, at ventricular fibrillation (0.8% bawat isa).

Ang permanenteng paghinto ng RYBREVANT dahil sa mga hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 11% ng mga pasyente. Ang mga pinakamadalas na hindi kanais-nais na reaksiyon na nagdulot ng paghinto sa paggamit ng RYBREVANT sa ≥ 5% ng mga pasyente ay ang mga reaksiyon na nauugnay sa infusion.

Ang pag-antala sa dosis ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 60% ng mga pasyente. Ang mga reaksiyon na nauugnay sa infusion (infusion-related reactions o IRR) na nangangailangan ng pagkaantala ng infusion ay nangyari sa 52% ng mga pasyente. Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nangangailangan ng pagkaantala sa dosis sa ≥ 5% ng mga pasyente ay kinabibilangan ng reaksiyon na nauugnay sa infusion, pamamantal at matinding pagkapagod.

Ang pagbawas ng dosis ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 17% ng mga pasyente. Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nangangailangan ng pagbawas ng dosis sa ≥ 2% ng mga pasyente ay kinabibilangan ng pamamantal.

Ang pinakakaraniwang mga hindi kanais-nais na reaksiyon (≥ 20%) ay pamamantal, reaksiyong nauugnay sa infusion, matinding pagkapagod, toxicity sa kuko, pagduduwal, kahirapang dumumi, pamamantas, singaw, kawalan ng ganang kumain, pananakit ng kalamnan at buto, pagduduwal, at COVID-19.

Ibinubuo ng Talahanayan 12 ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon sa MARIPOSA-2.

Talahanayan 12: Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (≥ 10%) sa mga Ginamot nang Pasyente na may NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation na Ginamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed sa MARIPOSA-2

Hindi Kanais-nais na Reaksiyon	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Mga karamdaman sa balat at ilalim ng balat				
Pamamantal*	72	11	12	0
Toxicity sa kuko*	45	2.3	0.4	0
Pangangati	15	0	7	0
Panunuyo ng balat*	15	0	2.5	0
Pangkalahatang karamdaman at kondisyon sa bahaging tinurukan				

Talahanayan 12: Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (≥ 10%) sa mga Ginamot nang Pasyente na may NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation na Ginamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed sa MARIPOSA-2 (pagpapatuloy)

Hindi Kanais-nais na Reaksiyon	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Reaksiyon na nauugnay sa infusion	59	5.4	0.4	0
Matinding Pagkapagod*	51	3.8	35	3.7
Pamamantas*	36	1.5	11	0.4
Lagnat	12	0	10	0
Karamdaman sa tiyan at bituka				
Pagduduwal	45	0.8	37	0.8
Kahirapang dumumi	39	0.8	30	0
Singaw*	35	2.3	11	0
Pagsusuka	25	0.8	17	0.4
Pagtatae*	15	1.5	7	0.8
Mga karamdaman sa metabolismo at nutrisyon				
Nabawasang gana sa pagkain	31	0	21	1.2
Mga karamdaman sa kalamnan at buto at mga connective tissue				
Pananakit ng kalamnan at buto*	30	3.1	19	0.8
Mga impeksyon at impestasyon				
COVID-19	21	1.5	10	0
Mga sakit sa mata				
Toxicity sa mata*	17	0	3.7	0
Mga karamdaman sa daluyan ng dugo				
Pagdurugo*	14	0.8	4.9	0
Venous Thromboembolism* (VTE)	10	2.3	4.5	2.9
Mga karamdaman sa paghinga, thoracic, at mediastinal				
Ubo*	14	0	16	0.4
Paghingal*	13	1.5	8	1.2

* Pinagsamang termino

Ang mga klinikal na makabuluhang hindi kanais-nais na reaksiyon na nangyari sa < 10% ng mga pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin and pemetrexed ay kinabibilangan ng: pananakit ng tiyan, almuranas, pagkahilo, pagkasira ng paningin, trichomegaly, keratitis, at interstitial lung disease.

Ibinubuo sa Talahanayan 13 ang mga abnormalidad sa laboratoryo sa MARIPOSA-2.

Talahanayan 13: Piling Mga Abnormalidad sa Laboratoryo (≥ 20%) Na Lumala Mula sa Baseline sa mga Pasyente na may NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation na Ginamot ng Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed sa MARIPOSA-2

Abnormalidad sa Laboratoryo	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Hematology				
Pagbaba ng mga puting selula ng dugo	91	42	85	19
Pagbaba ng mga neutrophil	74	49	64	25

Talahanayan 13: Piling Mga Abnormalidad sa Laboratoryo ($\geq 20\%$) Na Lumala Mula sa Baseline sa mga Pasyente na may NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation na Ginamot ng Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed sa MARIPOSA-2 (ipagpapatuloy)

Abnormalidad sa Laboratoryo	RYBREVANT + Carboplatin + Pemetrexed (N=130)		Carboplatin + Pemetrexed (N=243)	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Pagbaba ng platelet	74	17	58	9
Pagbaba ng hemoglobin	71	12	77	9
Pagbaba ng mga lymphocyte	69	28	58	18
Chemistry				
Pagbaba ng albumin	73	3.8	26	0.4
Pagbaba ng sodium	49	11	30	6
Pagtaas ng aspartate aminotransferase	47	0.8	52	0.9
Pagtaas ng alkaline phosphatase	42	0	29	0.4
Pagtaas ng alanine aminotransferase	39	3.9	56	6
Pagbaba ng magnesium	38	0.8	17	0.4
Pagbaba ng potassium	37	11	12	3.4
Pagtaas ng gamma-glutamyl transferase	30	3.1	41	1.3
Pagbaba ng calcium (naitama)	25	0	11	0.9

Unang Linya ng Paggamot ng Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) na may mga Exon 20 Insertion Mutation

Ang mga datos ukol sa kaligtasan na inilalarawan sa ibaba ay nagpapakita ng pagkalandat sa kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed sa inirerekomandang dosis sa PAPILLON na pagsubok [tingnan ang *Mga Klinikal na Pag-aaral (14.3)*] sa 151 pasyente na may locally advanced o metastatic NSCLC na may mga EGFR exon 20 insertion mutation. Sa mga pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed, ang median na pagkakalandat ay 9.7 buwan (saklaw: 0.0 hanggang 26.9 na buwan). Sa mga pasyente na tumanggap lamang ng carboplatin at pemetrexed, ang kalagitnaan ng pagkakalandat ay 6.7 buwan (saklaw: 0.0 hanggang 25.3).

Ang kalagitnaan ng edad ay 61 taon (saklaw: 27 hanggang 86 taon); 56% ay babae; 64% ay Asyano, 32% ay Puti, 1.3% ay Itim o African American, hindi naiulat ang lahi sa 1.3% ng mga pasyente; 89% ay hindi Hispanic o Latino; 86% ay may timbang ng katawan sa baseline na < 80 kg.

Ang mga malubhang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 37% ng mga pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed. Ang mga malubhang hindi kanais-nais na reaksiyon sa $\geq 2\%$ ng mga pasyente ay kinabibilangan ng pamamantal, pulmonya, interstitial lung disease (ILD), pulmonary embolism, pagtatae, at COVID-19. Ang mga nakamamatay na hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 7 pasyente (4.6%) dahil sa pulmonya, cerebrovascular accident, cardio-respiratory arrest, COVID-19, sepsis, at hindi natukoy na sanhi ng pagkamatay.

Ang permanenteng paghinto ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 11% ng mga pasyente. Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nagdulot ng permanenteng paghinto ng RYBREVANT sa $\geq 1\%$ ng mga pasyente ay pamamantal at ILD (Interstitial Lung Disease).

Ang pag-antala sa dosis ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 64% ng mga pasyente. Ang mga reaksiyon na nauugnay sa infusyon (infusion-related reactions o IRR) na nangangailangan ng pagkaantala ng infusyon ay nangyari sa 38% ng mga pasyente. Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nangangailangan ng pagkaantala ng dosis sa $\geq 5\%$ ng mga pasyente ay kinabibilangan ng pamamantal at toxicity sa kuko.

Ang pagbawas ng dosis ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 36% ng mga pasyente. Kabilang sa mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nangangailangan ng pagbawas ng dosis sa $\geq 5\%$ ng mga pasyente ay ang pamamantal at toxicity sa kuko.

Ang pinakakaraniwang mga hindi kanais-nais na reaksiyon ($\geq 20\%$) ay pamamantal, toxicity sa kuko, singaw, reaksiyong nauugnay sa infusyon, matinding pagkapagod, pamamantas, kahirapang dumumi, kawalan ng ganang kumain, pagduduwal, COVID-19, pagtatae, at pagsusuka. Ang mga pinakakaraniwang Grade 3 hanggang 4 na abnormalidad sa laboratoryo ($\geq 2\%$) ay kinabibilangan ng pagbaba ng albumin, pagtaas ng alanine aminotransferase, pagtaas ng gamma-glutamyl transferase, pagbaba ng sodium, pagbaba ng potassium, pagbaba ng magnesium, at pagbaba ng mga puting selula ng dugo, hemoglobin, mga neutrophil, mga platelet, at mga lymphocyte.

Ibinubuo ng Talahanayan 14 ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon sa PAPILLON.

Talahanayan 14: Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon ($\geq 10\%$) sa mga Pasyenteng may Metastatic NSCLC na may mga Exon 20 Insertion Mutation Na Tumanggap ng Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed sa PAPILLON

Hindi Kanais-nais na Reaksiyon ¹	Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed (n=151)		Carboplatin at Pemetrexed (n=155)	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Mga karamdaman sa balat at ilalim ng balat				
Pamamantal ²	90	19	19	0
Toxicity sa kuko ²	62	7	3	0
Tuyong balat ²	17	0	6	0
Karamdaman sa tiyan at bituka				
Singaw ²	43	4	11	0
Kahirapang dumumi	40	0	30	0.7
Pagduduwal	36	0.7	42	0
Pagsusuka	21	3.3	19	0.7
Pagtatae	21	3	13	1.3
Almoranas	12	1	1.3	0
Panakit ng tiyan ²	11	0.7	8	0
Pangkalahatang karamdaman at kondisyon sa bahaging tinurukan				
Reaksiyon na nauugnay sa infusyon	42	1.3	1.3	0
Matinding Pagkapagod ²	42	6	45	3.9
Pamamantas ²	40	1.3	19	0
Lagnat ²	17	0	6	0
Mga karamdaman sa metabolismo at nutrisyon				
Nabawasang gana sa pagkain	36	2.6	28	1.3
Mga impeksyon at impestasyon				
COVID-19	24	2	14	0.6
Pulmonya ²	13	5	6	1.9
Mga karamdaman sa daluyan ng dugo				
Pagduru ²	18	0.7	11	1.9
Mga karamdaman sa paghinga, thoracic, at mediastinal				
Ubo ²	17	0	16	0
Paghinga ²	11	1.3	16	3.2
Mga pagsisiyasat				
Pagbaba ng timbang	14	0.7	8	0
Mga karamdaman sa nervous system				
Pagkahilo ²	11	0	12	0
Mga problema sa pag-iisip				
Hindi makatulong	11	0	13	0

¹ Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon ay na-grade gamit ang CTCAE na bersyon 5.0

² Nakapangkat na mga termino

Ang mga klinikal na mahahalagang hindi kanais-nais na reaksiyon sa $< 10\%$ ng mga pasyente na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed ay kinabibilangan ng pulmonary embolism, deep vein thrombosis, ulser sa balat, conjunctivitis, at interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis.

Ibinubod sa Talahanayan 15 ang mga abnormalidad sa laboratoryo sa PAPILLON.

Talahanayan 15: Piling Mga Abnormalidad sa Laboratoryo (≥ 20%) Na Lumala Mula sa Baseline sa mga Pasyente na may Metastatic NSCLC na may mga EGFR Exon 20 Insertion Mutation Na Tumanggap ng Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed sa PAPILLON

Abnormalidad sa Laboratoryo ¹	Kombinasyon ng RYBREVANT at Carboplatin at Pemetrexed ²		Kombinasyon ng Carboplatin at Pemetrexed ³	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Hematology				
Pagbaba ng mga puting selula ng dugo	89	17	76	10
Pagbaba ng hemoglobin	79	11	85	13
Pagbaba ng mga neutrophil	76	36	61	23
Pagbaba ng platelet	70	10	54	12
Pagbaba ng mga lymphocyte	61	11	49	13
Chemistry				
Pagbaba ng albumin	87	7	34	1
Pagtaas ng aspartate aminotransferase	60	1	61	1
Pagtaas ng alanine aminotransferase	57	4	54	1
Pagbaba ng sodium	55	7	39	4
Pagtaas ng alkaline phosphatase	51	1	28	0
Pagbaba ng potassium	44	11	17	1
Pagbaba ng magnesium	39	2	30	1
Pagtaas ng gamma-glutamyl transferase	38	4	43	4
Pagbaba ng calcium (naitama)	27	1	18	1

¹ Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon ay na-grade gamit ang CTCAE na bersyon 5.0.

² Ang denominator na ginamit upang kalkulahin ang rate ay magkakaiba mula 113 hanggang 150 batay sa bilang ng mga pasyente na may baseline na halaga at hindi bababa sa halaga pagkatapos ng paggamot.

³ Ang denominator na ginamit upang kalkulahin ang rate ay magkakaiba mula 119 hanggang 154 batay sa bilang ng mga pasyente na may baseline na halaga at hindi bababa sa isang post-treatment na halaga.

Ginamot nang NSCLC na may mga Exon 20 Insertion Mutation

Ang mga datos ukol sa kaligtasan na inilalarawan sa ibaba ay nagpapakita ng pagkalandat sa RYBREVANT sa inirerekomendang dosis sa 129 na pasyente na may locally advanced o metastatic NSCLC na may mga EGFR exon 20 insertion mutation sa CHRYSALIS na pagsubok [tingnan ang Mga Klinikal na Pag-aaral (14.4)], kung saan ang kanilang sakit ay lumala pagkatapos ng o sa panahon ng paggamot gamit ang platinum-based chemotherapy. Sa mga pasyente na tumanggap ng RYBREVANT, 44% ay nalandang ng 6 na buwan o higit pa, at 12% ay nalandang ng higit sa isang taon.

Ang kalagitnaanang edad ay 62 taon (saklaw: 36 hanggang 84 na taon); 61% ay babae; 55% ay Asyano, 35% ay Puti, at 2.3% ay Itim; at 82% ay may timbang ng katawan sa baseline na < 80 kg.

Ang mga malubhang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 30% ng mga pasyente na tumanggap ng RYBREVANT. Ang mga malubhang hindi kanais-nais na reaksiyon sa ≥ 2% ng mga pasyente ay kinabibilangan ng pulmonary embolism, pneumonitis/ILD (Interstitial Lung Disease), paghingal, pananakit ng kalamnan at buto, pulmonya, at panghihina ng kalamnan. Ang mga nakamamatay na hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 2 pasyente (1.5%) dahil sa pulmonya at sa 1 pasyente (0.8%) dahil sa biglaang pagkamatay.

Ang permanenteng paghinto ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 11% ng mga pasyente. Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nagdulot ng permanenteng paghinto ng RYBREVANT sa ≥ 1% ng mga pasyente ay pulmonya, IRR, pneumonitis/ILD, paghingal, pleural effusion, at pamamantal.

Ang pag-antala sa dosis ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 78% ng mga pasyente. Ang mga reaksiyon na nauugnay sa infusyon (infusion-related reactions o IRR) na nangangailangan ng pagkaantala sa infusyon ay nangyari sa 59% ng mga pasyente. Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nangangailangan ng pagkaantala ng dosis sa ≥ 5% ng mga pasyente ay kinabibilangan ng paghingal, pagduduwal, pamamantal, pagsusuka, matinding pagkapagod, at pagtatae.

Ang pagbawas ng dosis ng RYBREVANT dahil sa isang hindi kanais-nais na reaksiyon ay nangyari sa 15% ng mga pasyente. Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon na nangangailangan ng pagbawas ng dosis sa ≥ 2% ng mga pasyente ay kinabibilangan ng pamamantal at impeksyon sa paligid ng kuko.

Ang pinakakaraniwang mga hindi kanais-nais na reaksiyon (≥ 20%) ay pamamantal, IRR, impeksyon sa paligid ng kuko, pananakit ng kalamnan at buto, dyspnea, pagduduwal, matinding pagkapagod, pamamantas, singaw, ubo, kahirapang dumumi, at pagsusuka. Ang pinakakaraniwang Grade 3 o 4 na mga abnormalidad sa laboratoryo (≥ 2%) ay pagbaba ng lymphocytes, pagbaba ng albumin, pagbaba ng phosphate, pagbaba ng potassium, pagtaas ng glucose, pagtaas ng alkaline phosphatase, pagtaas ng gamma-glutamyl transferase, at pagbaba ng sodium.

Ibinubod ng Talahanayan 16 ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon sa CHRYSALIS.

Talahanayan 16: Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (≥ 10%) sa mga Pasyenteng may NSCLC na may mga Exon 20 Insertion Mutation Na Lumala ang Sakit sa panahon ng o pagkatapos ng Platinum-based Chemotherapy at Tumanggap ng RYBREVANT sa CHRYSALIS

Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon	RYBREVANT ¹ (N=129)	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Mga karamdaman sa balat at ilalim ng balat		
Pamamantal*	84	3.9
Pangangati	18	0
Panunuyo ng balat	14	0
Pangkalahatang karamdaman at kondisyon sa bahaging tinurukan		
Reaksiyon na nauugnay sa infusyon	64	3.1
Matinding Pagkapagod*	33	2.3
Pamamantas*	27	0.8
Lagnat	13	0
Mga impeksyon at impestasyon		
Impeksiyon sa paligid ng kuko	50	3.1
Pulmonya*	10	0.8
Mga karamdaman sa kalamnan at buto at mga connective tissue		
Pananakit ng kalamnan at buto*	47	0
Mga karamdaman sa paghinga, thoracic, at mediastinal		
Paghingal*	37	2.3
Ubo*	25	0
Karamdaman sa tiyan at bituka		
Pagduduwal	36	0
Singaw*	26	0.8
Kahirapang dumumi	23	0
Pagsusuka	22	0
Pagtatae	16	3.1
Pananakit ng tiyan*	11	0.8
Mga karamdaman sa daluyan ng dugo		
Pagdurugo*	19	0
Mga karamdaman sa metabolismo at nutrisyon		
Nabawasang gana sa pagkain	15	0
Mga karamdaman sa nervous system		
Peripheral neuropathy*	13	0
Pagkahilo	12	0.8
Pananakit ng ulo*	10	0.8

* Pinagsamang termino

¹ Ang mga hindi kanais-nais na reaksiyon ay na-grade gamit ang CTCAE na bersyon 4.03

Ang mga klinikal na mahahalagang hindi kanais-nais na reaksiyon sa < 10% ng mga pasyente na tumanggap ng RYBREVANT ay kinabibilangan ng toxicity sa mata, ILD/pneumonitis (Interstitial Lung Disease), at toxic epidermal necrolysis (TEN).

Ibinubod sa Talahanayan 17 ang mga abnormalidad sa laboratoryo sa CHRYSALIS.

Talahanayan 17: Piling Mga Abnormalidad sa Laboratoryo (≥ 20%) Na Lumala Mula sa Baseline sa Mga Pasyenteng may Metastatic NSCLC na may mga EGFR Exon 20 Insertion Mutation Na Lumala ang Sakit sa Panahon ng o Pagkatapos ng Platinum-based Chemotherapy at Tumanggap ng RYBREVANT sa CHRYSALIS

Abnormalidad sa Laboratoryo	RYBREVANT ⁺ (N=129)	
	Lahat ng Grade (%)	Grade 3 o 4 (%)
Chemistry		
Pagbaba ng albumin	79	8
Pagtaas ng glucose	56	4
Pagtaas ng alkaline phosphatase	53	4.8
Pagtaas ng creatinine	46	0
Pagtaas ng alanine aminotransferase	38	1.6
Pagbaba ng phosphate	33	8
Pagtaas ng aspartate aminotransferase	33	0
Pagbaba ng magnesium	27	0
Pagtaas ng gamma-glutamyl transferase	27	4
Pagbaba ng sodium	27	4
Pagbaba ng potassium	26	6
Hematology		
Pagbaba ng mga lymphocyte	36	8

⁺ Ang denominator na ginamit upang kalkulahin ang rate ay 126 batay sa bilang ng mga pasyente na may baseline na halaga at hindi bababa sa halaga ng pagkatapos ng paggamot.

6.2 Karanasan sa Postmarketing

Ang mga sumusunod na hindi kanais-nais na reaksiyon na nauugnay sa paggamit ng RYBREVANT ay natukoy sa mga klinikal na pag-aaral o mga ulat pagkatapos ilabas sa merkado. Dahil ang ilang mga reaksiyon ay naiulat nang boluntaryo mula sa isang hindi tiyak na bilang ng mga tao, hindi palaging posible na tumpak na matukoy ang kaniyang dalas o patunayan na may kaugnayan sila sa paggamit ng gamot.

Mga karamdaman sa Immune System: Mga reaksiyong nauugnay sa infusyon, kabilang ang anaphylaxis/anaphylactic na reaksiyon

8 PAGGAMIT PARA SA PARTIKULAR NA MGA POPULASYON

8.1 Pagbubuntis

Buod ng Panganib

Batay sa mekanismo ng pagkilos at mga natuklasan sa mga modelo ng hayop, maaaring magdulot ng pinsala sa sanggol sa sinapupunan ang RYBREVANT kapag ibinigay sa isang buntis. Walang available na datos tungkol sa paggamit ng RYBREVANT sa mga buntis na babae o mga datos mula sa mga hayop upang masuri ang panganib ng RYBREVANT sa pagbubuntis. Ang pagkaantala o pagkaubos ng EGFR sa mga modelo ng hayop ay nagdulot ng pagka-antala sa pag-develop ng embryo-fetus, kabilang ang mga epekto sa pag-develop ng placenta, бага, puso, balat, at neural development. Ang kawalan ng EGFR o MET signaling ay nagdulot ng pagkalaglag ng embryo, mga depekto sa pagkabuo ng bahagi ng katawan, at pagkalaglag sa mga hayop (*tingnan ang Datos*). Payuhan ang mga buntis na kababaihan sa potensyal na panganib sa sanggol sa sinapupunan.

Sa pangkalahatang populasyon ng U.S., ang tinatayang panganib ng malalaking depekto sa kapanganakan at pagkakalaglag sa mga klinikal na kinilalang pagbubuntis ay 2% hanggang 4% at 15% hanggang 20%, ayon sa pagkakabanggit.

Datos

Datos ng Hayop

Walang isinagawang mga pag-aaral sa hayop upang suriin ang mga epekto ng amivantamab-vmjw sa pag-develop ng sanggol sa sinapupunan; gayunpaman, batay sa mekanismo ng aksyon nito, ang RYBREVANT maaaring magdulot ng pinsala sa sanggol sa sinapupunan o mga depekto sa pag-develop. Sa mga daga, ang EGFR ay mahalaga sa mga proseso ng reproduksyon at pag-develop, kabilang ang blastocyst implantation, pag-develop ng placenta, at ang embryo-fetus/postnatal na pagkabuhay at pag-develop. Ang pagbabawas o pag-aalis ng EGFR signaling ng embryo-fetus o ng ina ay maaaring humadlang sa implantasyon, magdulot ng pagkalaglag ng embryo-fetus sa iba't ibang yugto ng pagbubuntis (dahil sa mga epekto sa pag-develop ng placenta), at magdulot ng mga depekto sa pag-develop at maagang pagkamatay sa mga nabubuhay na sanggol. Napansin ang mga hindi kanais-nais na kinahinatnan sa pag-develop ng iba't ibang organ sa mga embryo/neonate ng daga na may naantalang EGFR signaling. Gayundin, ang knockout ng MET o ang ligand nitong HGF ay nagdulot ng embryonic lethality dahil sa malubhang depekto sa pag-develop ng placenta, at nagpakita ang mga fetus ng mga depekto sa pag-develop ng kalamnan sa iba't ibang organ. Ang IgG1 ng Tao ay kilalang dumadaan sa placenta; kaya't may potensyal ang amivantamab-vmjw na mailipat mula sa ina patungo sa lumalaking sanggol sa sinapupunan.

8.2 Pagpapasuso

Buod ng Panganib

Walang datos tungkol sa presensya ng amivantamab-vmjw sa gatas ng ina, ang mga epekto nito sa batang nagpapasuso, o sa produksyon ng gatas. Dahil sa potensyal na malubhang hindi kanais-nais na reaksiyon mula sa RYBREVANT sa mga batang sumususo, ipinapayo na huwag magpasuso ang mga kababaihan habang ginagamot ng RYBREVANT at sa loob ng 3 buwan pagkatapos ng huling dosis.

8.3 Mga Babae at Lalaking May Potensyal na Magkaanak

Ang RYBREVANT ay maaaring magdulot ng pinsala sa sanggol sa sinapupunan kapag ibinigay sa isang buntis na babae (*tingnan ang Paggamit sa Partikular na Mga Populasyon* (8.1)).

Pagsusuri sa Pagbubuntis

Tiyakin ang katayuan ng pagbubuntis ng mga kababaihan na may potensyal na magbuntis bago simulan ang paggamot sa RYBREVANT.

Paggpipigil sa pagbubuntis

Kababaihan

Payuhan ang mga babaeng may potensyal na magkaanak na gumamit ng epektibong kontrasepsyon habang ginagamot at sa loob ng 3 buwan pagkatapos ng huling dosis ng RYBREVANT.

8.4 Paggamit para sa mga Bata

Hindi pa napatunayan ang kaligtasan at bisa ng RYBREVANT sa mga batang pasyente.

8.5 Paggamit para sa Matatanda

- Sa 421 pasyente na may locally advanced o metastatic na NSCLC na ginagamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib sa MARIPOSA na pag-aaral, 45% ay may edad na ≥ 65 taon at 12% ay may edad na ≥ 75 taon.
- Sa 130 pasyente na may locally advanced o metastatic na NSCLC na ginagamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed sa MARIPOSA-2 na pag-aaral, 40% ay may edad na ≥ 65 taon at 10% ay may edad na ≥ 75 taon.
- Sa 151 pasyente na may locally advanced o metastatic na NSCLC na ginagamot gamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed sa PAPILLON na pag-aaral, 37% ay may edad na ≥ 65 taon at 8% ay may edad na ≥ 75 taon.
- Sa 302 pasyente na may locally advanced o metastatic na NSCLC na ginagamot gamit ang RYBREVANT bilang isang solong gamot sa CHRYSALIS na pag-aaral, 39% ay may edad na ≥ 65 taon at 11% ay may edad na ≥ 75 taon.

Walang makabuluhang pagkakaiba sa kaligtasan o bisa na naobserbahan sa pagitan ng mga pasyente na may edad na ≥ 65 taon at ng mga mas batang pasyente.

11 PAGLALARAWAN

Ang amivantamab-vmjw ay isang low-fucose human immunoglobulin G1-based bispecific antibody na tumutok sa EGF at MET receptors. Ito ay ginawa mula sa mammalian cell line (Chinese Hamster Ovary [CHO]) gamit ang recombinant DNA technology, at may molecular weight na humigit-kumulang 148 kDa. Ang RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) injection para sa infusyon sa ugat ay isang sterile, walang preserbatibo, walang kulay hanggang sa mapusyaw na dilaw na solution na nasa loob ng mga solong dosis na vial. Ang pH ay 5.7.

Ang bawat vial ng RYBREVANT ay naglalaman ng 350 mg (50 mg/mL) ng amivantamab-vmjw, EDTA disodium salt dihydrate (0.14 mg), L-histidine (2.3 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (8.6 mg), L-methionine (7 mg), polysorbate 80 (4.2 mg), sucrose (595 mg), at tubig para sa injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mekanismo ng Pagkilos

Ang amivantamab-vmjw ay isang bispecific antibody na kumakapit sa mga extracellular na domain ng EGFR at MET.

Sa mga in vitro at in vivo na pag-aaral, nagawang hadlangan ng amivantamab-vmjw ang mga function ng EGFR at MET signaling sa mga mutation model ng mga exon 19 deletion, mga exon 21 L858R substitution, at mga exon 20 insertion sa pamamagitan ng pagbabara ng ligand binding o pagkasira ng EGFR at MET. Ang presensya ng EGFR at MET sa ibabaw ng mga tumor cells ay nagpapahintulot din sa pagtutok ng mga cells na ito para sirain ng mga immune effector cells, tulad ng natural killer cells at macrophages, sa pamamagitan ng mga mekanismong antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) at trogocytosis, ayon sa pagkakabanggit. Ang paggamot gamit ang kombinasyon ng amivantamab at lazertinib ay nagpapataas sa in vivo na anti-tumor activity kumpara sa paggamit ng alinman sa mga gamot nang mag-isa sa isang mouse xenograft model ng human NSCLC na may EGFR L858R mutation.

12.2 Pharmacodynamics

Ang relasyon ng pagkakalantad-tugon at ang oras ng pharmacodynamic response ng amivantamab-vmjw ay hindi pa ganap na nailalarawan sa mga pasyente na may NSCLC na may mga EGFR mutation.

12.3 Pharmacokinetics

Tumaas ang mga exposure ng amivantamab-vmjw nang proporsiyonal sa isang hanay ng dosis mula 350 hanggang 1,750 mg (0.33 hanggang 1.7 na beses ng pinakamababang aprubadong inirerekomendang dosis) nang ibinibigay ang RYBREVANT bilang isang solong gamot. Naabot ang steady-state na konsentrasyon ng RYBREVANT sa linggo 13 para sa parehong 3-linggong at 2-linggong dosing regimen, at ang systemic accumulation ay 1.9 beses.

Distribusyon

Ang mean (%CV) volume of distribution ng amivantamab-vmjw ay 5 (24%) L.

Pag-alis

Ang mean (% CV) linear clearance (CL) ng amivantamab-vmjw ay 0.26 L/araw (30%), at ang mean terminal half-life nito ay 14 na araw (33%).

Partikular na Mga Populasyon

Walang klinikal na makabuluhang pagkakaiba sa pharmacokinetics ng amivantamab-vmjw batay sa edad (saklaw: 21-88 taon), bigat ng katawan (31 hanggang 140 kg), kasarian, lahi (Puti, Asian, o Itim o African American), etnisidad (Hispanic/Latino o hindi Hispanic/Latino), banayad o katamtamang pagkasira ng kidney (eGFR 30 hanggang 89 mL/min) o banayad na pagkasira ng atay (total bilirubin $\leq$ ULN at AST $>$ ULN) o (ULN $<$ total bilirubin $\leq$ 1.5 beses ng ULN). Ang epekto ng matinding pagkasira ng kidney (eGFR 15 hanggang 29 mL/min), end-stage renal disease (eGFR $\leq$ 15 mL/min), o katamtaman hanggang matinding pagkasira ng atay (total bilirubin $>$ 1.5 beses ng ULN at anumang AST) sa pharmacokinetics ng amivantamab-vmjw ay hindi pa nasusuri.

Timbang ng Katawan

Ang pagtaas ng timbang ng katawan ay nagdudulot ng pagtaas sa volume ng distribusyon at clearance ng amivantamab-vmjw. Ang mga pagkalandad sa Amivantamab-vmjw ay 30 hanggang 40% na mas mababa sa mga pasyente na tumitimbang ng $\geq$ 80 kg kumpara sa mga pasyenteng may timbang sa katawan $<$ 80 kg sa parehong dosis. Ang pagkalandad sa amivantamab-vmjw ay magkatulad sa mga pasyente na may bigat na $<$ 80 kg at tumanggap ng 1,050 mg na dosis at sa mga pasyente na may bigat na $\geq$ 80 kg at tumanggap ng 1,400 mg na dosis.

12.6 Immunogenicity

Ang pagtaas ng bilang ng mga anti-drug antibody ay nakadepende sa pagiging sensitibo at pagiging tiyak ng pagsusuri. Ang mga pagkakaiba sa mga pamamaraan ng pagsusuri ay nagiging dahilan upang hindi magawa ang makatarungang paghahambing ng insidente ng mga anti-drug antibody (ADA) sa mga pag-aaral na inilarawan sa ibaba kumpara sa insidente ng anti-drug antibodies sa ibang mga pag-aaral, kabilang ang mga pag-aaral ng amivantamab-vmjw o mga produkto ng amivantamab.

Sa panahon ng paggamot sa mga pag-aaral na CHRYSALIS, CHRYSALIS-2, PAPILLON, MARIPOSA, at MARIPOSA-2 (hanggang 39 na buwan), 4 sa 1,862 (0.2%) na pasyenteng tumanggap ng RYBREVANT bilang isang solong gamot o kombinasyon ng iba pang gamot ang nakaranas ng paggamot na nagdulot ng mga anti-amivantamab-vmjw antibody. Dahil sa mababang bilang ng kaso ng anti-drug antibodies, hindi pa alam ang epekto ng mga antibody na ito sa pharmacokinetics, kaligtasan, o bisa ng RYBREVANT.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Pagdudulot ng Kanser, Pagbabago sa Genes, Pagkawala ng Kakayahan sa Pagbubuntis

Walang mga pag-aaral na isinagawa upang suriin kung may potensyal ang amivantamab-vmjw na magdulot ng kanser o makasira sa mga gene. Walang mga pag-aaral tungkol sa fertility na isinagawa upang suriin ang posibleng epekto ng amivantamab-vmjw. Sa mga pag-aaral ng toxicology na may paulit-ulit na dosis sa loob ng 6 na linggo at 3 buwan sa mga unggoy, walang mga kapansin-pansing epekto sa mga organ ng reproduksyon ng lalaki at babae.

14 MGA KLINIKAL NA PAG-AARAL

14.1 Unang Linya ng Paggamot ng NSCLC na may Exon 19 deletion o Exon 21 L858R Substitution Mutation - MARIPOSA

Ang pagiging epektibo ng RYBREVANT, kasama ang lazertinib, ay sinuri sa MARIPOSA (NCT04487080), isang randomized, active-controlled, at multicenter na pagsubok. Ang mga kwalipikadong pasyente ay kailangang magkaroon ng hindi pa nagagamot na locally advanced o metastatic na NSCLC na may alinman sa mga exon 19 deletion o mga exon 21 L858R substitution EGFR mutation na natukoy sa pamamagitan ng lokal na pagsusuri, at hindi maaring gamutin ng curative therapy. Kwalipikado upang magpatala ang mga pasyente na walang sintomas o ginamot na at may stable na intracranial metastases.

Ang mga pasyente ay randomized (2:2:1) upang makatanggap ng RYBREVANT kasama ng lazertinib (N=429), osimertinib monotherapy (N=429), o lazertinib monotherapy (isang hindi naaprubahang regimen para sa NSCLC) hanggang sa pag-unlad ng sakit o hindi katanggap-tanggap na toxicity. Ang pagsusuri ng bisa para sa paggamot ng hindi pa nagagamot na metastatic na NSCLC ay nakasalalay sa paghahambing sa pagitan ng:

- RYBREVANT sa pamamagitan ng ugat sa 1,050 mg (para sa mga pasyente na $<$ 80 kg) o 1,400 mg (para sa mga pasyente na $\geq$ 80 kg) isang beses sa isang linggo sa loob ng 4 na linggo, at pagkatapos ay tuwing 2 linggo simula linggo 5, kasabay ng lazertinib, 240 mg na iniinom isang beses araw-araw.
- Osimertinib na ibinibigay at sa dosis ng 80 mg na iniinom isang beses araw-araw.

Ang randomisasyon ay na-stratify batay sa uri ng EGFR mutation (exon 19 deletion o exon 21 L858R substitution mutation), lahing Asyano (oo o hindi), at kasaysayan ng metastasis sa utak (oo o hindi). Ang pagsusuri ng tumor ay isinagawa tuwing 8 linggo sa loob ng 30 buwan, at pagkatapos ay tuwing 12 linggo hanggang sa paglala ng sakit.

Ang pinakamahalagang sukatan ng pagiging epektibo ay ang progression-free survival (PFS) na sinuri ng blinded independent central review (BICR). Ang karagdagang mga sukatan ng bisa ay kinabibilangan ng overall survival (OS), overall response rate (ORR), at duration of response (DOR).

Kabuuang 858 na mga pasyente ang na-randomize sa dalawang grupo ng pag-aaral, 429 sa grupo ng kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib at 429 sa grupo ng osimertinib. Ang median na edad ay 63 taon (saklaw: 25–88 taon; 61% ay babae; 58% ay Asyano, 38% ay Puti, 1.6% ay American Indian o Alaska Native, 0.8% ay Itim o African American, 0.2% ay Native Hawaiian o iba pang Pacific Islander, 0.6% ay may hindi matukoy o maraming lahi; at 12% ay Hispanic o Latino. Ang Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ay 0 (34%) o 1 (66%); ang 69% ay hindi kailanman nanigarilyo; 41% ay mayroon nang metastasis sa utak; at 89% ay may Stage IV na kanser sa paunang pagsusuri. Animnapung porsyento ng mga pasyente ay may mga tumor na may mga exon 19 deletion, at ang natitirang 40% ay may mga exon 21 L858R substitution mutation.

Sa 858 pasyenteng may EGFR exon 19 deletion o mga L858R substitution mutation na na-randomize sa pagitan ng RYBREVANT at lazertinib arm at osimertinib arm, ang mga available na sampol ng tissue mula sa 544 (63%) na pasyente ay may nasusuring resulta nang retroaktibong nasuri gamit ang cobas EGFR Mutation Test v2. Sa 544 na pasyenteng may nasusuring resulta, 527 (97%) ay positibo para sa EGFR exon 19 deletion o mga L858R substitution mutation, habang ang 17 (3%) ay negatibo. Ang mga available na sampol ng plasma mula sa mga pasyente ay retroaktibong sinuri gamit ang isang pagsusuri na aprubado ng FDA upang kumpirmahin ang status ng biomarker.

Ipinakita ng pagsubok ang isang makabuluhang pagbuti sa PFS batay sa pagtatasa ng BICR para sa kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib kumpara sa osimertinib.

Ang mga resulta ng pagiging epektibo ng kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib ay nakasaad sa Talahanayan 18.

Talahanayan 18: Mga Resulta ng Pagiging Epektibo sa MARIPOSA sa pamamagitan ng Pagtatasa ng BICR

	Kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
Progression-free survival (PFS)		
Bilang ng mga kaganapan (%)	192 (45)	252 (59)
Median, mga buwan (95% CI)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR ^{1,2} (95% CI); p-value ^{1,3}	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
Kabuuang response rate (overall response rate o ORR) ⁴		
ORR, % (95% CI)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
Ganap na tugon, %	5.4	3.5
Bahagyang tugon, %	73	70
Tagal ng paggaling (duration of response o DOR) ⁵		
Median (95% CI), mga buwan	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)
Mga pasyenteng may DOR ≥ 6 na buwan ⁶ , %	86	85
Mga pasyenteng may DOR ≥ 12 buwan ⁶ , %	68	57

CI = confidence interval (agwat ng kumpiyansa); NE = not estimable (hindi matatasa)

¹ Na-stratify batay sa uri ng mutasyon (Exon 19del o Exon 21 L858R), dating pagkakaroong ng metastasis sa utak (oo o hindi), at lahing Asyano (oo o hindi).

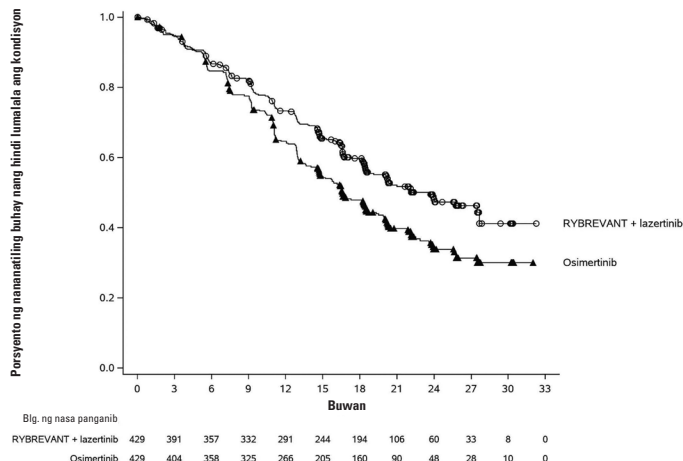
² Na-stratify na Cox na proporsiyonal na regresyon ng panganib.

³ Na-stratify na log-rank na pagsusuri.

⁴ Nakumpirmang mga tugon batay sa ITT na populasyon.

⁵ Sa mga nakumpirmang tumugon.

⁶ Batay sa mga nakitang dami.

Larawan 1: Kaplan-Meier curve ng PFS sa mga pasyenteng may NSCLC na hindi pa ginagamot dati ayon sa pagtatasa ng BICR

Habang ang mga resulta ng OS ay hindi pa buo sa kasalukuyang pagsusuri, na may 55% ng mga tinukoy na pagkamatay para sa huling pagsusuri na naitala, walang nakitang trend na may masamang epekto.

Sa lahat ng mga pasyenteng na-randomize (n=858), 367 (43%) ang may baseline na mga intracranial lesion na sinuri ng BICR gamit ang modified RECIST. Ang mga resulta ng mga pre-specified na pagsusuri ng intracranial ORR at DOR ayon sa BICR sa subset ng mga pasyenteng may mga intracranial lesion sa baseline para sa kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib arm at osimertinib arm ay ibinubuo sa Talahanayan 19.

Talahanayan 19: Pagsusuri ng Intracranial ORR at DOR ayon sa BICR na pagsusuri sa mga kalahok na may mga intracranial lesion sa baseline.

	Kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib (N=180)	Osimertinib (N=187)
Pagtatasa ng Tugon ng Intracranial na Tumor		
Intracranial ORR ¹ , % (95% CI)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
Ganap na tugon %	55	52
Intracranial DOR²		
Bilang ng mga tumugon	122	129
Mga pasyenteng may DOR ≥ 12 buwan ³ , %	66	59
Mga pasyenteng may DOR ≥ 18 buwan ³ , %	35	23

CI = confidence interval (agwat ng kumpiyansa)

¹ Mga nakumpirmang tugon

² Sa mga nakumpirmang tumugon

³ Batay sa mga nakitang dami

14.2 Ginamot Nang mga Pasyenteng may NSCLC na may mga EGFR Exon 19 Deletion o mga Exon 21 L858R Substitution Mutation - MARIPOSA-2

Ang pagiging epektibo ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed ay sinuri sa MARIPOSA-2 (NCT04988295), isang randomized, open-label, multicenter na pagsubok. Ang mga kwalipikadong pasyente ay kinakailangang may locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 19 deletion o mga exon 21 L858R substitution mutation at may lumalalang sakit pagkatapos o habang tumatanggap ng osimertinib. Kwalipikado upang magpatala ang mga pasyente na walang sintomas o ginamot na at may stable na intracranial metastases. Ang mga pasyente ay random na inilagay sa tatlong grupo (1:2:2) upang tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed (RYBREVANT-CP, N=131), carboplatin at pemetrexed (CP, N=263), o RYBREVANT bilang bahagi ng ibang kombinasyong regimen. Ang pagsusuri ng bisa para sa metastatic na NSCLC ay nakabatay sa paghahambing sa pagitan ng:

- Kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed
Ang RYBREVANT ay ibinigay sa pamamagitan ng ugat sa 1,400 mg (para sa mga pasyente < 80 kg) o 1,750 mg (para sa mga pasyente ≥ 80 kg) isang beses bawat linggo sa loob ng 4 na linggo, pagkatapos ay tuwing 3 linggo na may dosis na 1,750 mg (para sa mga pasyente < 80 kg) o 2,100 mg (para sa mga pasyente ≥ 80 kg) simula sa Linggo 7 hanggang sa lumala ang sakit o hindi katanggap-tanggap na toxicity.
- Platinum-based chemotherapy kasabay ng carboplatin at pemetrexed.

Para sa parehong arm, ang carboplatin ay ibinigay sa pamamagitan ng ugat sa bahaging sumasailalam sa concentration-time curve na 5 mg/mL bawat minuto (AUC 5) isang beses tuwing 3 linggo, hanggang 12 linggo, at ang pemetrexed ay ibinigay sa pamamagitan ng ugat sa 500 mg/m² isang beses tuwing 3 linggo hanggang sa paglala ng sakit o hindi katanggap-tanggap na toxicity.

Ang randomisasyon ay na-stratify batay sa linya ng paggamot ng osimertinib (unang-linya o pangalawang-linya), dating pagkakaroon ng metastasis sa utak (oo o hindi), at lahing Asyano (oo o hindi). Ang mga pagsusuri ng tumor ay isinagawa tuwing 6 na linggo para sa unang 12 buwan at tuwing 12 linggo pagkatapos nito.

Ang pinakamahalagang sukatan ng pagiging epektibo ay ang progression-free survival (PFS) na sinuri ng blinded independent central review (BICR). Ang overall survival (OS) at overall response rate (ORR) ayon sa pagtatasa ng BICR ang mga pangunahing pangalawang sukatan ng resulta.

Kabuuang 394 na pasyente ang random na inilagay sa dalawang arm, 131 sa RYBREVANT-CP arm at 263 sa CP arm. Ang kalagitnaanang edad ay 62 (saklaw: 31 hanggang 85) taon, kung saan 38% ng mga pasyente ay ≥ 65 taon ang edad; 60% ay babae; at 48% ay Asyano, 46% ay Puti, 1% ay American Indian o Alaska Native, 1% ay Itim o African American, 0.5% ay may maraming lahi, at 2.8% ay hindi naiulat ang lahi o hindi alam; 8% ay Hispanic o Latino. Ang baseline na Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ay 0 (40%) o 1 (60%); 65% ay hindi kailanman nanigarilyo; 45% ay may kasaysayan ng metastasis sa utak, at 99.7% ay may Stage IV na kanser sa panahon ng pagpatala sa pag-aaral.

Ipinakita ng pagsubok ang isang makabuluhang pagbuti sa PFS batay sa BICR para sa kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed kumpara sa carboplatin at pemetrexed.

Ang mga resulta ng pagiging epektibo ay ibinubuo sa Talahanayan 20.

Talahanayan 20: Mga resulta ng pagiging epektibo sa MARIPOSA-2

	RYBREVANT + carboplatin+ pemetrexed (N=131)	carboplatin+ pemetrexed (N=263)
Progression-free survival (PFS) ¹		
Bilang ng mga kaganapan	74 (56%)	171 (65%)
Median, mga buwan (95% CI)	6.3 (5.6, 8.4)	4.2 (4.0, 4.4)
HR (95% CI) ^{2,3} ; p-value ^{2,4}	0.48 (0.36, 0.64); p < 0.0001	
Kabuuang response rate (overall response rate) ^{1,5}		
ORR, % (95% CI)	53% (44, 62)	29% (23, 35)
p-value ^{2,6}	p < 0.0001	
Ganap na tugon	0.8%	0%
Bahagyang tugon	52%	29%
Tagal ng pagtugon ^{1,5} (Duration of response o DOR)		
Median (95% CI), mga buwan	6.9 (5.5, NE)	5.6 (4.2, 9.6)

CI = confidence interval (agwat ng kumpiyansa)

NE = not estimatable (hindi matatasa)

¹ Blinded Independent Central Review ng RECIST v1.1

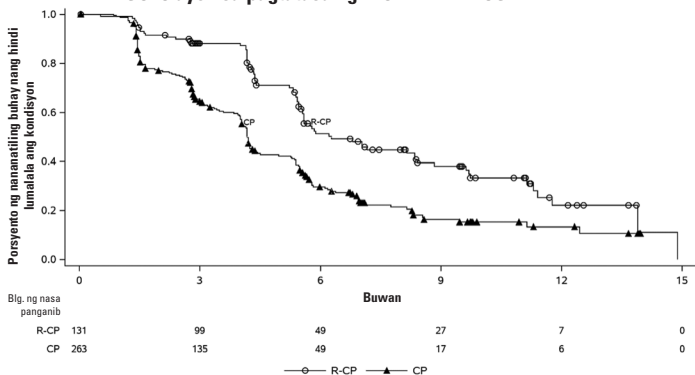
² Na-stratify batay sa linya ng paggamot ng osimertinib (unang-linya o pangalawang-linya), dating pagkakaroon ng metastasis sa utak (oo o hindi), at lahing Asyano (oo o hindi).

³ Na-stratify Cox na proporsiyonal na regresyon ng panganib.

⁴ Na-stratify na log-rank na pagsusuri.

⁵ Mga nakumpirmang tugon.

⁶ Na-stratify na logistic regression analysis.

Larawan 2: Kaplan-Meier curve ng PFS sa mga Ginamot Nang Pasyenteng may NSCLC ayon sa pagtatasa ng BICR - MARIPOSA-2

Sa paunang tinukoy na ikalawang interim na pagsusuri ng OS, na may 85% ng mga pagkamatay na kinakailangan para sa huling pag-analisa, walang makabuluhang pagkakaiba sa OS. Ang median OS ay 17.7 buwan (95% CI: 16.0, 22.4) sa ACP arm at 15.3 buwan (95% CI: 13.7, 16.8) sa CP arm, na may hazard ratio na 0.73 (95% CI: 0.54, 0.99).

Ang mga pasyente na walang sintomas o ginamot na at may stable na mga intracranial metastasis ay kwalipikado para ma-randomize sa MARIPOSA-2. Ang baseline na pagsusuri ng sakit, kabilang ang brain magnetic resonance imaging (MRI), ay isinagawa sa pagsisimula ng paggamot. Ang lahat ng mga pasyente ay sumailalim sa sunod-sunod na brain MRI sa buong pagsubok.

Isinagawa ang paunang tinukoy na pangalawang mga pag-analisa ng intracranial ORR ayon sa BICR sa subset ng 91 (23%) pasyente na may baseline na intracranial na sakit. Ang mga datos ay available lamang para sa intracranial na mga ganap na tugon at hindi available para sa intracranial na mga bahagyang tugon. Ang Intracranial ORR ay 20% (95% CI: 8, 39) sa 30 pasyente na may baseline na intracranial na sakit sa ACP arm at 7% (95% CI: 1.8, 16) sa 61 na pasyente na may baseline na intracranial na sakit sa CP arm.

14.3 Unang Linya ng Paggamot ng NSCLC na may mga Exon 20 Insertion Mutation - PAPILLON

Ang pagiging epektibo ng RYBREVANT ay nasuri sa PAPILLON (NCT04538664), sa isang randomized, open-label, multicenter na pag-aaral. Ang mga kwalipikadong pasyente ay kinakailangang may hindi pa ginagamot na locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR Exon 20 insertion mutation, may nasusukat na sakit ayon sa RECIST v1.1, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≤ 1, at sapat na paggana ng organ at bone marrow. Ang mga pasyente na may mga metastasis sa utak sa screening ay kwalipikado para sa paglahok kapag ang mga ito ay ganap nang naggamot, klinikal na stable, walang sintomas, at hindi tumatanggap ng paggamot ng corticosteroid nang hindi bababa sa 2 linggo bago ang randomisasyon. Ang mga pasyente na may kasaysayan ng interstitial lung disease o aktibongILD ay hindi maaaring lumahok sa klinikal na pag-aaral.

Kabuuang 308 pasyente ang random na inilagay sa 1:1 na paghahati upang tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed (n=153) o carboplatin at pemetrexed (n=155). Ang mga pasyente ay tumanggap ng RYBREVANT sa pamamagitan ng ugat sa 1,400 mg (para sa mga pasyenteng < 80 kg) o 1,750 mg (para sa mga pasyenteng ≥ 80 kg) isang beses bawat linggo sa loob ng 4 na linggo, pagkatapos ay tuwing 3 linggo na may dosis na 1,750 mg (para sa mga pasyenteng < 80 kg) o 2,100 mg (para sa mga pasyenteng ≥ 80 kg) simula sa Linggo 7 hanggang sa paglala ng sakit o hindi katanggap-tanggap na toxicity. Ang carboplatin ay ibinigay sa pamamagitan ng ugat sa bahaging sumasailalim sa concentration-time curve na 5 mg/mL bawat minuto (AUC 5) isang beses tuwing 3 linggo, hanggang 12 linggo. Ang pemetrexed ay ibinigay sa pamamagitan ng ugat sa 500 mg/m² isang beses tuwing 3 linggo hanggang sa paglala ng sakit o hindi katanggap-tanggap na toxicity. Na-stratify ang mga pasyente batay sa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 o 1) at dating pagkakaroon ng metastasis sa utak (oo o hindi).

Ang pangunahing sukatan ng pagiging epektibo ay ang progression-free survival (PFS) na sinuri ng blinded independent central review (BICR). Ang karagdagang mga sukatan ng bisa ay kinabibilangan ng overall response rate (ORR), at duration of response (DOR) at overall survival (OS). Pinayagan ang paglipat sa solong gamot na RYBREVANT para sa mga pasyente na kumpirmadong lumala ang sakit sa carboplatin at pemetrexed.

Ang kalagitnaan ng edad ay 62 (saklaw: 27 hanggang 92) taon, kung saan 40% ng mga pasyente ay ≥ 65 taon ang edad; 58% ay babae; 61% ay Asyano at 36% ay Puti, 0.7% ay Itim o African American at hindi naiulat ang lahi sa 2.3% ng mga pasyente; 93% ay hindi Hispanic o Latino Ang baseline na ECOG performance status ay 0 (35%) o 1 (65%); 58% ay hindi naninigarilyo; 23% ay may kasaysayan ng brain metastasis at 84% ay may Stage IV na kanser sa unang diagnosis.

Ipinakita ng PAPILLON ang isang makabuluhang pagbuti sa progression-free survival para sa mga pasyente na random na tumanggap ng kombinasyon ng RYBREVANT at carboplatin at pemetrexed kumpara sa carboplatin at pemetrexed.

Ang mga resulta ng pagiging epektibo ay ibinubuo sa Talahanayan 21 at Larawan 3.

Talahanayan 21: Mga Resulta ng Pagiging Epektibo sa PAPILLON

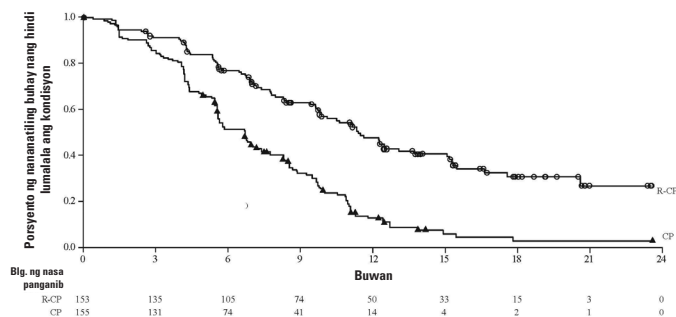
	RYBREVANT+ carboplatin+ pemetrexed (N=153)	carboplatin+ pemetrexed (N=155)
Progression-Free Survival (PFS)		
Bilang ng mga kaganapan (%)	84 (55)	132 (85)
Median, mga buwan (95% CI)	11.4 (9.8, 13.7)	6.7 (5.6, 7.3)
HR (95% CI)	0.40 (0.30, 0.53)	
p-value	p < 0.0001	
Overall Response Rate (ORR)¹		
ORR, % (95% CI)	67 (59, 75)	36 (29, 44)
Ganap na tugon, %	4	1
Bahagyang tugon, %	63	36
Tagal ng pagtugon (Duration of response o DOR)²		
Median (95% CI). mga buwan	10.1 (8.5, 13.9)	5.6 (4.4, 6.9)

CI = confidence interval (agwat ng kumpiyansa)

¹ Mga nakumpirmang tugon.

² Sa mga nakumpirmang tumugon.

Larawan 3: Kaplan-Meier Curve ng PFS sa Naggamot Nang mga Pasyenteng may NSCLC ng BICR Assessment – Papillon na Pag-aaral



Habang ang mga resulta ng OS ay hindi pa buo sa kasalukuyang pagsusuri, na may 44% ng mga tinukoy na pagkamatay para sa huling pagsusuri na naitala, walang nakitang trend na may masamang epekto. Pitumpit lima (48%) ng mga ginamot na pasyente ay nagpalit ng gamot mula sa carboplatin at pemetrexed arm pagkatapos ng makumpirma ang paglala ng sakit upang tumanggap ng RYBREVANT bilang isang solong gamot.

14.4 Glinamot Nang NSCLC na may mga Exon 20 Insertion Mutation - CHRYSALIS

Ang pagiging epektibo ng RYBREVANT ay tinasa sa mga pasyenteng may locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 20 insertion mutation sa isang multicenter, open-label, multi-cohort na klinikal na pagsubok (CHRYSALIS, NCT02609776) Kasama sa pag-aaral ang mga pasyente na may locally advanced o metastatic na NSCLC na may mga EGFR exon 20 insertion mutation na ang sakit ay lumala pagkatapos o habang tumatanggap ng platinum-based chemotherapy. Ang mga pasyente na may hindi pa natutukoy na mga metastasis sa utak at mga pasyente na may kasaysayan ngILD na nangangailangan ng paggamot gamit ang mga pangmatagalang steroid o iba pang immunosuppressive na gamot sa loob ng huling 2 taon ay hindi kwalipikado para sa pag-aaral.

Sa populasyon ng pagiging epektibo, ang status ng EGFR exon 20 insertion mutation ay tinukoy gamit ang prospective local testing gamit ang mga sampol na tissue (94%) at/o plasma (6%). Sa 81 pasyenteng may mga EGFR exon 20 insertion mutation na natukoy sa pamamagitan ng local testing, ang mga sampol ng plasma mula sa 78/81 (96%) na pasyente ay isinailalim sa retrospective testing gamit ang Guardant360® CDx, na natukoy ang 62/78 (79%) na sampol na may mga EGFR exon 20 insertion mutation; 16/78 (21%) na sampol ay walang natukoy na EGFR exon 20 insertion mutation.

Ang mga pasyente ay tumanggap ng RYBREVANT sa 1,050 mg (para sa mga pasyente na may timbang na < 80 kg sa baseline) o 1,400 mg (para sa mga pasyente na may timbang na ≥ 80 kg sa baseline) isang beses sa isang linggo sa loob ng 4 na linggo, at pagkatapos ay tuwing 2 linggo hanggang sa lumala ang sakit o magkaroon ng hindi katanggap-tanggap na toxicity. Ang pangunahing sukatan ng pagiging epektibo ay ang overall response rate (ORR) ayon sa Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) na tinasa ng Blinded Independent Central Review (BICR). Isa pang sukatan ng pagiging epektibo ay ang tagal ng paggaling (duration of response o DOR) ng BICR.

Ang populasyon ng pagiging epektibo ay kinabibilangan ng 81 pasyente na may NSCLC na may EGFR exon 20 insertion mutation at may masusukat na sakit na dati nang ginagamot gamit ang platinum-based chemotherapy Ang kalagitnaan ng edad ay 62 (saklaw: 42 hanggang 84) taon, 59% ay babae; 49% ay Asyano, 37% ay Puti, 2.5% ay Itim; 74% ay may timbang na < 80 kg sa baseline; 95% ay may adenocarcinoma; at 46% ay nakatanggap ng paunang immunotherapy. Ang kalagitnaan ng bilang bago ang paggamot ay 2 (saklaw: 1 hanggang 7). Sa baseline, 67% ng mga pasyente ay may Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status na 1; 53% ay hindi kailanman naninigarilyo; lahat ng pasyente ay may metastatic na sakit; at 22% ay may ginamot nang metastasis sa utak.

Ang mga resulta ng pagiging epektibo ay ibinubuo sa Talahanayan 22.

Talahanayan 22: Mga Resulta ng Pagiging Epektibo para sa CHRYSALIS

	Ginamot na Dati gamit ang Platinum-based Chemotherapy (N=81)
Overall Response Rate (95% CI)	40% (29%, 51%)
Ganap na tugon (complete response o CR)	3.7%
Bahagyang tugon (partial response o PR)	36%
Tagal ng pagtugon (Duration of Response o DOR)	
Kalagitnaan, buwan (95% CI), mga buwan	11.1 (6.9, NE)
Mga pasyenteng may DOR na ≥ 6 na buwan	63%

Batay sa pagtatantya ng Kaplan-Meier.

NE = not estimable (hindi matatasa), CI = confidence interval (agwat ng kumpiyansa)

16 PAANO ANG PAGBIBIGAY NG SUPPLY/PAGTATAGO AT PANGANGASIWA**Paano Ibinibigay**

Ang RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) injection ay isang sterile, walang preserbatibo, walang kulay hanggang sa mapusyaw na dilaw na solusyon para sa infusion sa loob ng ugat. Ang bawat solong dosis na vial ay naglalaman ng 350 mg/7 mL (50 mg/mL) RYBREVANT. Bawat vial ay nakapackage nang magkakahiwalay sa isang karton. (NDC 57894-501-01).

Pagtatago at Pangangasiwa

Itago sa refrigerator sa temperaturang 2°C hanggang 8°C (36°F hanggang 46°F) sa orihinal na karton upang maprotektahan mula sa liwanag. Huwag i-freeze.

17 IMPORMASYON SA PAGPAPAYO NG PASYENTE

Payuhan ang pasyente na basahin ang aprubado ng FDA na label para sa pasyente (Impormasyon para sa Pasyente).

Mga reaksiyon na Nauugnay sa Infusion

Payuhan ang pasyente na ang RYBREVANT ay maaaring magdulot ng mga reaksiyong nauugnay sa infusion, kabilang ang anaphylaxis. Karamihan sa mga reaksiyong nauugnay sa infusion ay nangyayari sa unang infusion. Payuhan ang mga pasyente na agad ipaalam sa kanilang healthcare provider kung makaranas ng anumang mga palatandaan o sintomas ng reaksiyong nauugnay sa infusion [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.1)].

Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

Payuhan ang mga pasyente tungkol sa mga panganib ng interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis. Payuhan ang mga pasyente na agad na kontakin ang kanilang healthcare provider para sa bago o lumalalang sintomas sa paghinga [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.2)].

Mga Kaganapang Venous Thromboembolic na may Kaugnayan sa Paggamit ng Lazertinib

Kapag ginagamit ang kombinasyon ng RYBREVANT at lazertinib, payuhan ang mga pasyente tungkol sa mga panganib ng malubha at maaaring maging banta sa buhay na venous thromboembolic (VTE) na mga kaganapan, kabilang ang deep venous thrombosis at pulmonary embolism. Payuhan ang mga pasyente na inirerekomenda ang paggamit ng prophylactic anticoagulation para sa unang apat na buwan ng paggamot. Payuhan ang mga pasyente na agad na kontakin ang kanilang healthcare provider para sa mga palatandaan at sintomas ng venous thromboembolism [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.3)].

Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon sa Balat

Payuhan ang mga pasyente tungkol sa panganib ng mga hindi kanais-nais na reaksiyon sa balat. Payuhan ang mga pasyente na maglagay ng cream na walang alkohol (halimbawa, walang isopropanol, walang ethanol) upang mabawasan ang panganib ng mga reaksiyon sa balat. Isaalang-alang ang mga pangontrang hakbang (hal., paggamit ng mga oral na antibiotic) upang mabawasan ang panganib ng mga hindi kanais-nais na reaksiyon sa balat. Payuhan ang mga pasyente na limitahan ang direktang pagkakalantad sa araw sa panahon at sa loob ng 2 buwan pagkatapos ng paggamot, gumamit ng malawak na spectrum na UVA/UVB sunscreen, at magsuot ng proteksiyon na damit habang ginagamot ang RYBREVANT [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.4)].

Toxicity sa mata

Payuhan ang mga pasyente tungkol sa panganib ng toxicity sa mata. Payuhan ang mga pasyente na makipag-ugnayan sa kanilang ophthalmologist kung makaranas ng mga sintomas sa mata at ihinto ang paggamit ng mga contact lens hanggang masuri ang mga sintomas [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.5)].

Impeksyon sa Paligid ng Mga Kuko/Toxicity sa Kuko

Payuhan ang mga pasyente tungkol sa panganib ng impeksyon sa paligid ng mga kuko. Payuhan ang mga pasyente na makipag-ugnayan sa kanilang healthcare provider para sa mga palatandaan at sintomas ng impeksyon sa paligid ng mga kuko [tingnan ang Mga Hindi Kanais-nais na Reaksiyon (6.1)].

Embryo-Fetal Toxicity

Payuhan ang mga kababaihan na may kakayahang magbuntis ukol sa posibleng panganib sa sanggol sa sinapupunan, na gumamit ng epektibong kontrasepsyon habang ginagamot ng RYBREVANT at 3 buwan pagkatapos ng huling dosis, at ipagbigay-alam sa kanilang healthcare provider ang nalalaman o hinihinalang pagbubuntis [tingnan ang Mga Babala at Pag-iingat (5.6), Paggamit sa Partikular na Mga Populasyon (8.1, 8.3)].

Pagpapasuso

Payuhan ang mga kababaihan na huwag magpasuso habang ginagamot ng RYBREVANT at 3 buwan pagkatapos ng huling dosis [tingnan ang Paggamit sa Partikular na Mga Populasyon (8.2)].

Produkto ng Ireland

Gawa ng:

Janssen Biotech, Inc.

Horsham, PA 19044, USA

Numero ng Lisensya sa U.S. 1864

Para sa impormasyon ng patent: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2021-2024

IMPORMASYON NG PASYENTE
RYBREVANT® (RYE–breh–vant)
(amivantamab-vmjw)
injection, para sa paggamit sa ugat

Ano ang RYBREVANT?

Ang RYBREVANT ay isang inireresetang gamot na ginagamit upang gamutin ang mga nasa hustong gulang na may non-small cell lung cancer (NSCLC) na kumalat na sa ibang bahagi ng katawan (metastatic) o hindi kayang tanggalin sa pamamagitan ng operasyon, at may mga tiyak na abnormalidad sa epidermal growth factor receptor (EGFR) na (mga) gene:

- kasabay ng lazertinib bilang unang linya ng paggamot para sa non-small cell lung cancer (NSCLC)
- kasabay ng carboplatin at pemetrexed bilang pangalawang linya ng paggamot para sa NSCLC sa mga pasyenteng lumala ang sakit sa panahon o pagkatapos gamutin ng EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI)
- kasabay ng carboplatin at pemetrexed bilang unang linya ng paggamot para sa NSCLC
- mag-isa para sa paggamot sa NSCLC na ang sakit ay lumala sa o pagkatapos ng platinum-based chemotherapy.

Magsasagawa ang iyong healthcare provider ng isang pagsusuri upang tiyakin na ang RYBREVANT ay angkop para sa iyo. Hindi pa tiyak kung ligtas at epektibo ang RYBREVANT sa mga bata.

Bago ka tumanggap ng RYBREVANT, sabihin sa iyong healthcare provider ang lahat ng iyong mga kondisyon sa kalusugan, kabilang na kung ikaw ay:

- may kasaysayan ng problema sa бага o paghinga
- buntis o planong magbuntis. Maaaring makasama ang RYBREVANT sa iyong hindi pa isinisilang na sanggol

Mga babaeng maaaring magbuntis:

- Dapat magsagawa ng pagsusuri sa pagbubuntis ang iyong healthcare provider bago ka magsimula ng paggamot gamit ang RYBREVANT.
- Dapat kang gumamit ng epektibong birth control habang nagpapagamot at hanggang 3 buwan pagkatapos ng iyong huling dosis ng RYBREVANT.
- Sabihin agad sa iyong healthcare provider kung ikaw ay mabuntis o kung sa tingin mo ay baka buntis ka habang nagpapagamot gamit ang RYBREVANT.
- nagpapasuso o nagpaplanong magpasuso. Hindi pa tiyak kung dumadaan ang RYBREVANT sa iyong gatas. Huwag magpasuso habang nagpapagamot at hanggang 3 buwan pagkatapos ng iyong huling dosis ng RYBREVANT

Sabihin sa iyong healthcare provider ang lahat ng gamot na iniinom mo, kabilang na ang mga reseta at over-the-counter na gamot, bitamina, at mga herbal na suplemento.

Paano ko matatanggap ang RYBREVANT?

- Ang RYBREVANT ay ibibigay sa iyo ng iyong healthcare provider sa pamamagitan ng intravenous infusion sa iyong ugat.
- Ang iyong healthcare provider ang magpapasya sa pagitan ng mga dosis pati na kung gaano karaming paggamot ang tatanggapin mo
- Ang iyong healthcare provider ay magbibigay sa iyo ng mga gamot bago ang bawat dosis ng RYBREVANT upang makatulong mabawasan ang panganib ng mga reaksiyon na nauugnay sa infusion.
- Maaaring ibigay ang RYBREVANT kasama ang mga gamot na carboplatin at pemetrexed Kung mayroon kang mga tanong tungkol sa mga gamot na ito, itanong sa iyong healthcare provider.
- Kung ang iyong paggamot gamit ang RYBREVANT ay ibinibigay kasama ang gamot na lazertinib, dapat mong inumin ang dosis ng lazertinib bago ang iyong infusion ng RYBREVANT.
- Kung may nakaligtaan kang mga appointment, tawagan agad ang iyong healthcare provider upang muling itakda ang iyong appointment.

Ano ang mga dapat iwasan habang tumatanggap ng RYBREVANT?

Ang RYBREVANT ay maaaring maging sanhi ng mga reaksiyon sa balat. Dapat mong limitahan ang oras mo sa araw habang ikaw ay nagpapagamot gamit ang RYBREVANT at hanggang 2 buwan pagkatapos ng iyong paggamot. Magsuot ng proteksiyon na damit at gumamit ng sunscreen habang ginagamot ang RYBREVANT.

Ano ang mga posibleng side effect ng RYBREVANT?

Ang RYBREVANT ay maaaring magdulot ng mga seryosong side effect, kabilang ang:

- **Mga reaksiyon na nauugnay sa infusion.** Ang mga reaksiyon na nauugnay sa infusion ay karaniwan ngunit maaaring malubha o seryoso at maaaring samahan ng allergic reaction na maaaring magdulot ng panganib sa buhay (anaphylaxis). Sabihin agad sa iyong healthcare provider kung makaranas ka ng alinman sa mga sumusunod na sintomas habang ikaw ay nag-iinfuse ng RYBREVANT:

- kapos sa paghinga, hirap sa paghinga, o hinihingal
- paninikip ng dibdib
- pamamaga ng iyong mga mata, labi, o dila
- lagnat
- panlalamig
- pamamanhid ng dila, labi, mga pisngi, o gilagid
- pamumula ng balat
- pantal sa balat, tagulabay, o pangangati
- pagduduwal o pagsusuka
- pamumulikat ng tiyan
- pagkalula, pagkahilo, o pagkahimatay
- sakit ng ulo

- **mga problema sa бага.** Maaaring magdulot ang RYBREVANT ng mga problema sa бага na maaaring humantong sa kamatayan. Ang mga sintomas ay maaaring kahalintulad ng mga sintomas mula sa kanser sa бага Sabihin kaagad sa iyong tagapagbigay ng pangangalagang pangkalusugan kung nakakakuha ka ng anumang bago o lumalalang sintomas sa бага, kabilang ang igsing paghinga, ubo, o lagnat.

- **mga problema sa pamumuo ng dugo.** Ang pamumuo ng dugo ay isang seryoso, ngunit karaniwang side effect ng RYBREVANT, kapag ibinibigay kasama ng isa pang gamot na tinatawag na lazertinib, na maaaring magdulot ng pamumuo ng dugo sa mga ugat ng iyong mga binti (deep vein thrombosis) o sa бага (pulmonary embolism) na maaaring humantong sa pagkamatay. Papainumin ka ng iyong healthcare provider ng gamot para maiwasan ang pamumuo ng dugo sa unang 4 na buwan ng paggamot. Sabihin agad sa iyong healthcare provider kung makaranas ka ng anumang senyales at sintomas ng pamumuo ng dugo, kabilang ang pamamaga, sakit o kirot sa binti, biglaang hindi maipaliwanag na sakit sa dibdib, o hirap sa paghinga.

- **mga problema sa balat.** Maaaring magdulot ang RYBREVANT ng matinding pamamantal sa balat, kabilang ang mga paltos, pagbabalat, pananakit sa balat at sugat, pamumula, mga bukol na parang tagihawat, pangangati, at panunuyo ng balat. Maaari kang gumamit ng moisturizing cream na walang alkohol (tulad ng walang isopropanol o ethanol) upang mabawasan ang panganib ng mga problema sa balat. Sabihin agad sa iyong healthcare provider kung makaranas ka ng anumang reaksiyon sa balat. Maaaring gamutin ka ng iyong healthcare provider gamit ang isang gamot o papuntahin ka sa isang espesyalista sa balat (dermatologist) kung makaranas ka ng reaksiyon sa balat habang ikaw ay ginagamot ng RYBREVANT. Tingnan ang “Ano ang mga bagay na dapat kong iwasan habang tumatanggap ng RYBREVANT?”

- **mga problema sa mata.** Ang RYBREVANT ay maaaring magdulot ng problema sa mata. Sabihin agad sa iyong healthcare provider kung makaranas ka ng mga sintomas ng problema sa mata, kabilang ang mga sumusunod:

- pananakit ng mata
- pamamaga ng talukap ng mata
- panunuyo ng mata
- pamumula ng mata
- malabong paningin
- pagbabago ng paningin
- pangangati ng mata
- labis na pagluha
- pagiging sensitibo sa liwanag

Maaaring papuntahin ka ng iyong healthcare provider sa isang espesyalista sa mata (ophthalmologist) kung makaranas ka ng bagong problema sa mata o lumalang kondisyon sa mata habang ikaw ay ginagamot ng RYBREVANT. Hindi ka dapat gumamit ng mga contact lens hanggang sa masuri ng iyong healthcare provider ang iyong mga sintomas sa mata.

Kabilang sa pinakakaraniwang mga side effect ng RYBREVANT kapag ibinibigay kasama ang lazertinib ay ang:

- pamamantal
- Impeksyon sa balat sa paligid ng kuko
- pananakit ng kalamnan at kasukasuan
- mga sugat sa bibig
- pamamaga ng mga kamay, bukong-bukong, paa, mukha, o buong katawan
- hindi pangkaraniwang pakiramdam sa balat (tulad ng tingling o isang pakiramdam na may gumagapang)
- pakiramdam na sobrang pagod
- pagtatae
- kahirapang dumumi
- COVID-19
- panunuyo ng balat
- pagdurugo
- nabawasang gana sa pagkain
- makating balat
- pagduduwal
- mga pagbabago sa mga partikular na pagsusuri sa dugo

Ano ang mga posibleng side effect ng RYBREVANT? (pagpapatuloy)

Kabilang sa pinakakaraniwang mga side effect ng RYBREVANT kapag ibinigay kasama ang carboplatin at pemetrexed ay ang:

- pamamantal
- Impeksyon sa balat sa paligid ng kuko
- pakiramdam na sobrang pagod
- pagduduwal
- mga sugat sa bibig
- kahirapang dumumi
- pamamaga ng mga kamay, bukung-bukong, paa, mukha, o buong katawan
- nabawasang gana sa pagkain
- pananakit ng kalamnan at kasukasan
- pagsusuka
- COVID-19
- mga pagbabago sa mga partikular na pagsusuri sa dugo

Ang pinakakaraniwang side effect ng RYBREVANT kapag ibinigay mag-isa ay:

- pamamantal
- Impeksyon sa balat sa paligid ng kuko
- pananakit ng kalamnan at kasukasan
- kinakapos na paghinga
- pagduduwal
- pakiramdam na sobrang pagod
- pamamaga ng mga kamay, bukung-bukong, paa, mukha, o iyong buong katawan
- mga sugat sa bibig
- ubo
- kahirapang dumumi
- pagsusuka
- mga pagbabago sa mga partikular na pagsusuri sa dugo

Maaaring pansamantalang ihinto, bawasan ang iyong dosis, o tuluyang ihinto ng iyong healthcare provider ang iyong paggamot gamit ang RYBREVANT kung makaranas ka ng malubhang mga side effect.

Hindi ito ang lahat ng posibleng side effect ng RYBREVANT.

Tumawag sa iyong doktor para sa medikal na payo tungkol sa mga side effect. Maaari kang mag-ulat ng mga side effect sa FDA sa 1-800-FDA-1088.

Pangalahatang Impormasyon Tungkol sa Ligas at Epektibong Paggamit ng RYBREVANT

Minsan, ang mga gamot ay inirereseta para sa mga layunin na hindi nakalista sa leaflet ng Impormasyon para sa Pasyente Maaari kang magtanong sa iyong healthcare provider o pharmacist para sa impormasyon tungkol sa RYBREVANT na nakasulat para sa mga propesyonal sa kalusugan.

Ano ang mga sangkap ng RYBREVANT?

Aktibong sangkap: amivantamab-vmjw

Di-aktibong sangkap: EDTA disodium salt dihydrate, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sucrose, at tubig para sa injection.

Produkto ng Ireland

Gawa ng: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA. Numero ng Lisensya sa U.S. 1864

Para sa impormasyon ng patent: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2021-2024

Para sa higit pang impormasyon, tumawag sa 1-800-526-7736 o pumunta sa www.RYBREVANT.com.

Ang Impormasyon ng Pasyente na ito ay aprubado ng U.S. Food and Drug Administration.

Binago: 02/2025

cp-510100v1