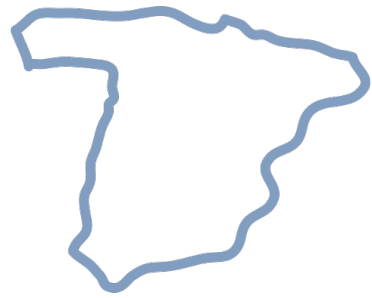


**AMIVANTAMAB (▼ RYBREVANT[®]) en
combinación con LAZERTINIB (▼ LAZCLUZE[™]) en
CPNMm con mutaciones clásicas EGFR**

Las cifras del cáncer de pulmón en España

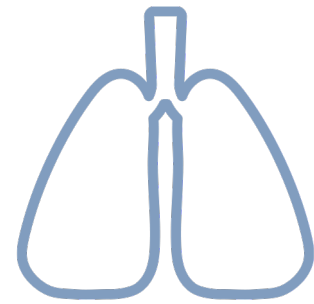


Prevalencia España

La SEOM estima que, en 2025, se diagnosticarán **34.506** nuevos casos de **cáncer de pulmón**¹

34.506

Nuevos casos en nuestro país



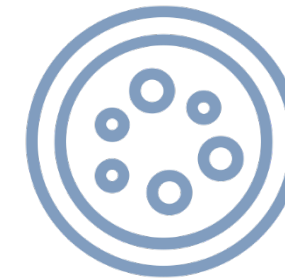
Cáncer de Pulmón No Microcítico

Las mutaciones driver* del *EGFR* está presentes en el **15-40%** de los casos de CPNM²



15-40%

Casos con mutaciones en EGFR



Mutaciones *EGFR*

Dentro de estas mutaciones, las **deleciones del exón 19 y 21 L858R** representan la gran mayoría de ellas³



47%

Exon 19³



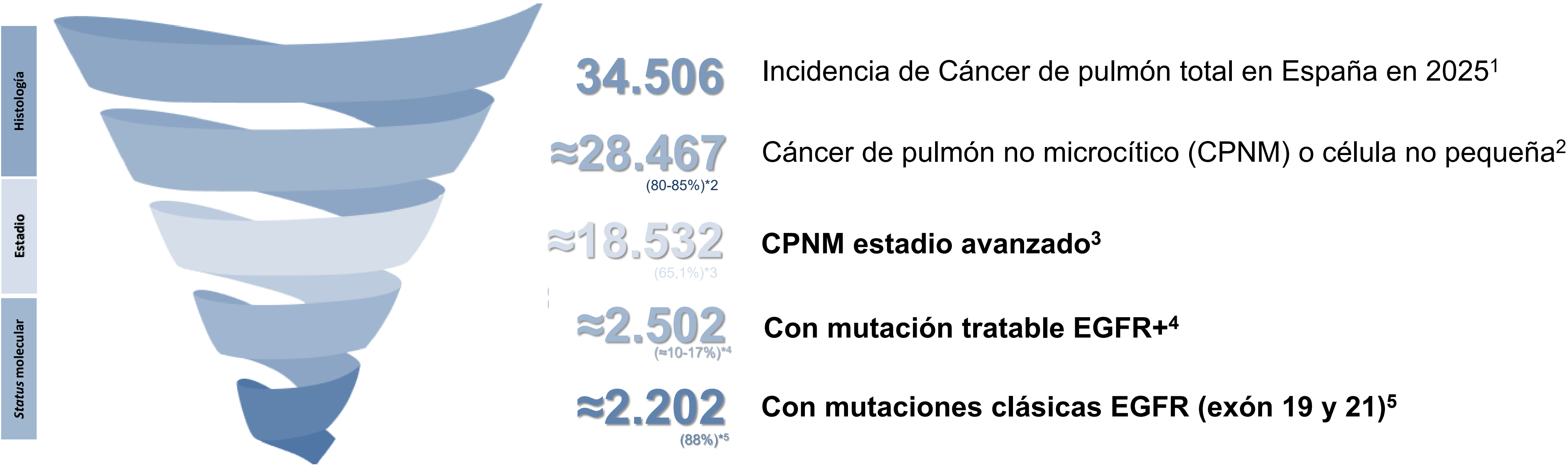
32%

Exon 21 L858R³

*Las mutaciones driver son aquellas que resultan en la activación constitutiva de vías de señalización que favorecen el crecimiento y la proliferación.²
CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico; **EGFR**: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **SEOM**: Sociedad Española de Oncología Médica.

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) & Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). (2025). Las cifras del cáncer en España 2025. SEOM. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf Último acceso: Enero 2026 2. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report RYBREVANT®. International non-proprietary name: amivantamab. EMA/629045/2021. 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf Último acceso: Enero 2026. 3. Riess JW, et al. Diverse EGF Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. J Thorac Oncol. 2018 Oct;13(10):1560-1568

Estimación de pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico y mutaciones clásicas EGFR (exón 19 y 21)



*Calculo basado en las epidemiologías relativas a histología, estadio de la enfermedad, y status molecular.^{2,3,4,5}

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2024. ISBN: 978-84-09-58445-1.; 2. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de amivantamab (Rybrent®) en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR. Acceso disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-341-Rybrent-amivantamab.pdf>. Último acceso: Enero 2026; 3. Casal-Mouriño A, et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. Transl Lung Cancer Res. 2021 Jan;10(1):506-518. doi: 10.21037/tlcr.2020.03.40. PMID: 33569332; PMCID: PMC7867742; 4. CatSalut. Documento de evaluación. Disponible en: https://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/afatinib/dictamen-afatinib.pdf. Último acceso: Enero 2026; 5. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. Semin Cancer Biol. 2020 Apr;61:167-179. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.015. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31562956; PMCID: PMC7083237

Diagnóstico de las mutaciones EGFR

Los métodos de diagnóstico más utilizados para la detección de las mutaciones del gen *EGFR* son la **PCR** y el **NGS**.¹



PCR

- Analiza **variantes genéticas concretas** en una ubicación específica²
- Solo puede detectar **secuencias predeterminadas**²
- Efectiva en menos dianas terapéuticas (≤ 30)³



NGS

- Puede emplear **amplios paneles** de mutaciones y fusiones de genes⁴
- Puede detectar **variantes todavía desconocidas**²
- Preferible para identificar **múltiples dianas** (>100)⁵

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **NGS:** Next-generation sequencing; **PCR:** Polymerase chain reaction.

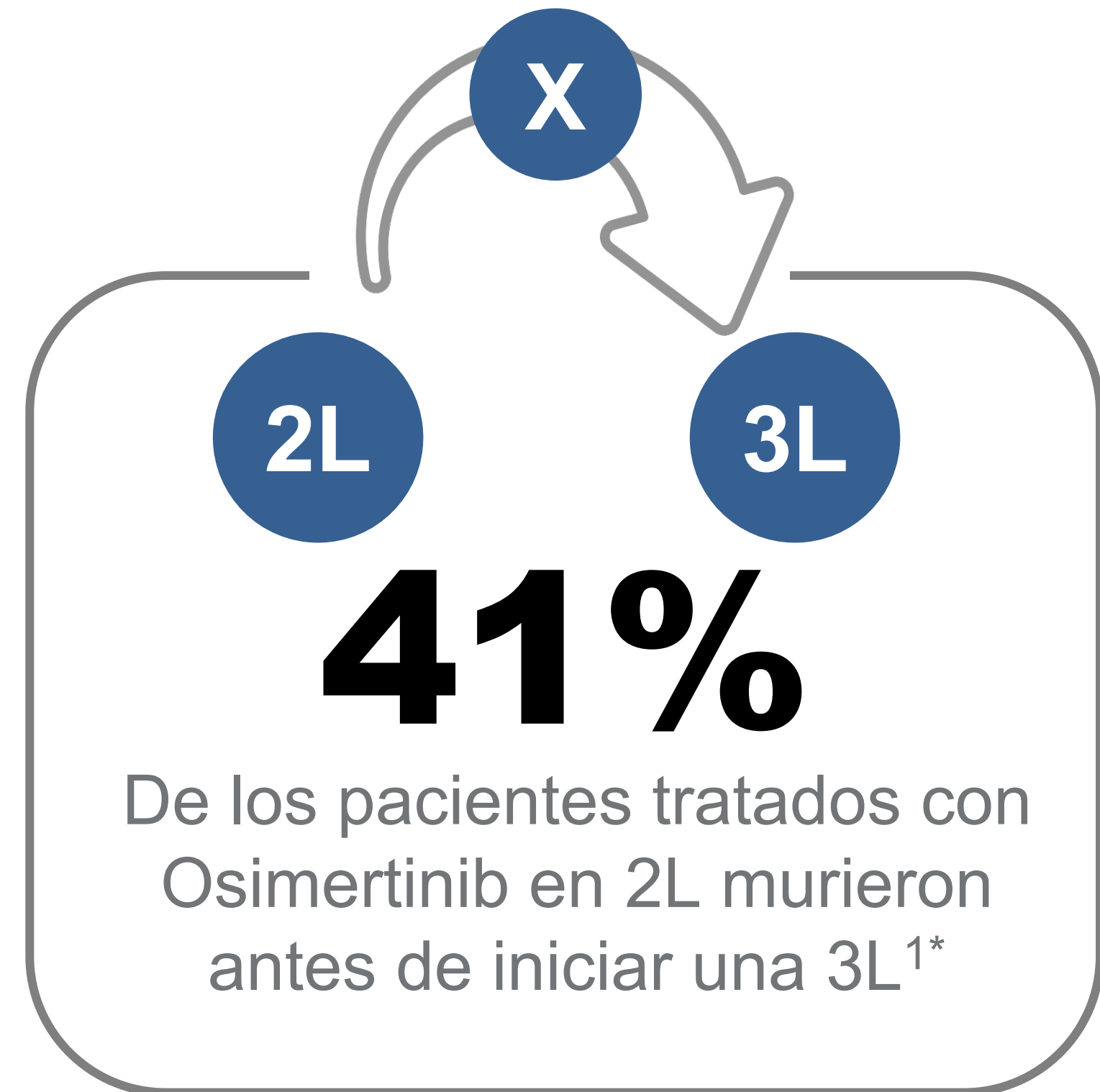
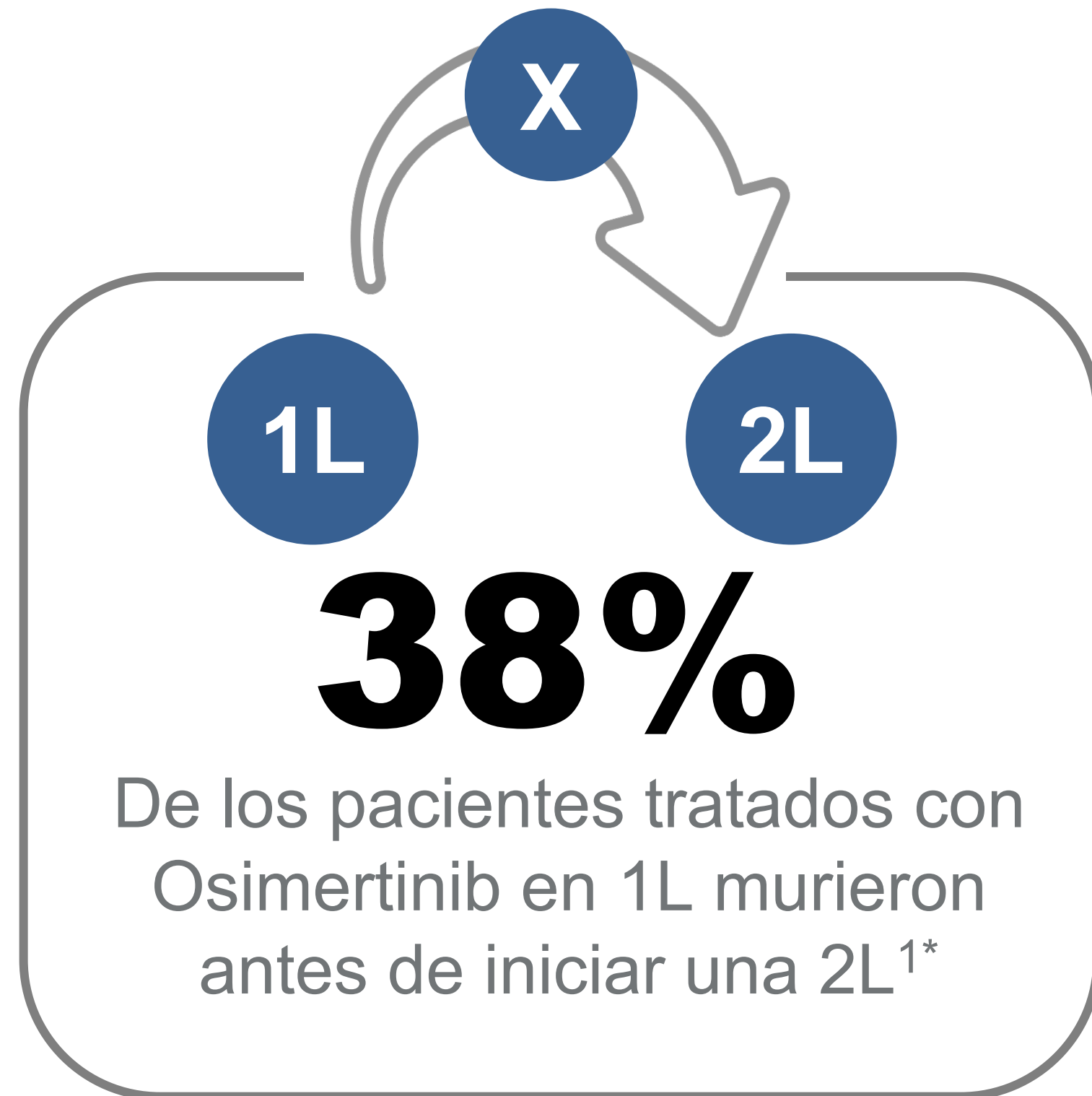
1. Szpechcinski A, *et al.* The Advantage of Targeted Next-Generation Sequencing over qPCR in Testing for Druggable EGFR Variants in Non-Small-Cell Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(14):7908. <https://doi.org/10.3390/ijms25147908>. 2. Viteri S, *et al.* Frequency, underdiagnosis, and heterogeneity of epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations using real-world genomic datasets. *Mol Oncol*. 2023 Feb;17(2):230-237. 3. Biocartis. (s. f.). Idylla™: Sistema de diagnóstico molecular completamente automatizado [Folleto]. Biocartis NV. 4. Alfaro MP, Sepúlveda JL, Lyon E. Molecular testing for targeted therapies and pharmacogenomics. *Accurate Results in the Clinical Laboratory*. 2019; 22:349-363. 5. de Alava E, *et al.* Cost-effectiveness análisis of molecular diagnosis by next-generation sequencing versus sequential single testing in metastatic non-small cell lung cancer patients from a south Spanish hospital perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022; 22 (6) :1033-1042

Una necesidad médica no cubierta¹⁻³



1 de cada 3 pacientes no responde al tratamiento con TKIs del EGFR

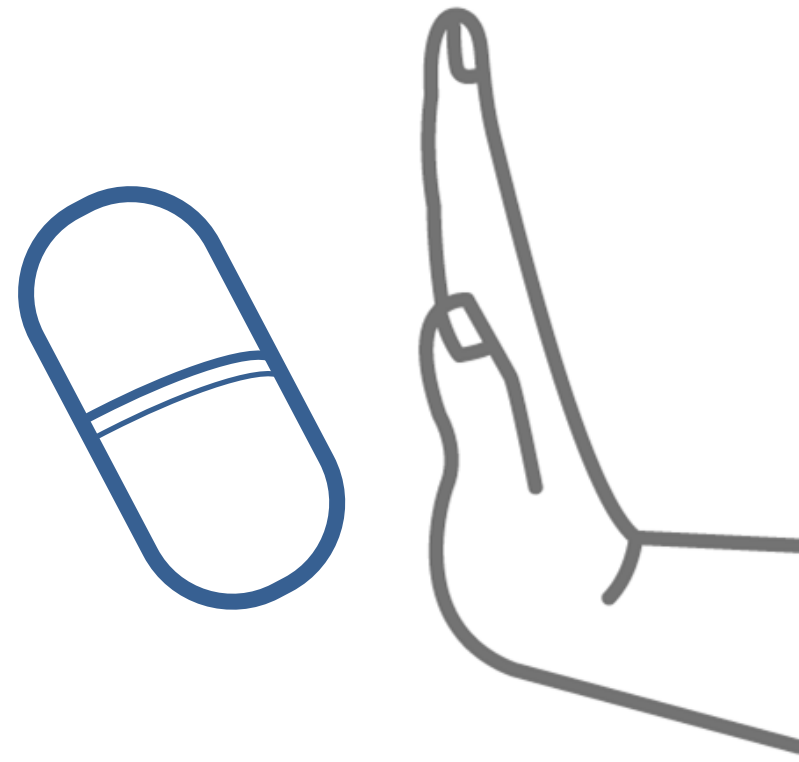
O, si lo hacen, solo responden < 3 meses debido a resistencias ¹



**Estudio con 1646 pacientes con CPNM avanzado y mutación EGFR; 1L: 771 pacientes tratados con Osimertinib; 2L: 875 pacientes tratados con Osimertinib.¹

1L: Primera línea; 2L: Segunda línea; 3L: Tercera línea; CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico; EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés).

1. Pérol M, *et al.* Prognostic factors and outcomes of patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with osimertinib: a retrospective database study. ESMO Real World Data and Digital Oncology, Volume 10, 100197. December 2025



Casi todos los pacientes desarrollan resistencia

a los TKIs de 3^a generación, dificultando así
la selección de tratamientos posteriores¹

TKI: Inhibidores de la tirosina quinasa (por sus siglas en inglés).

1. Cho BC, *et al.* Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2024;391(16):1486–1498.

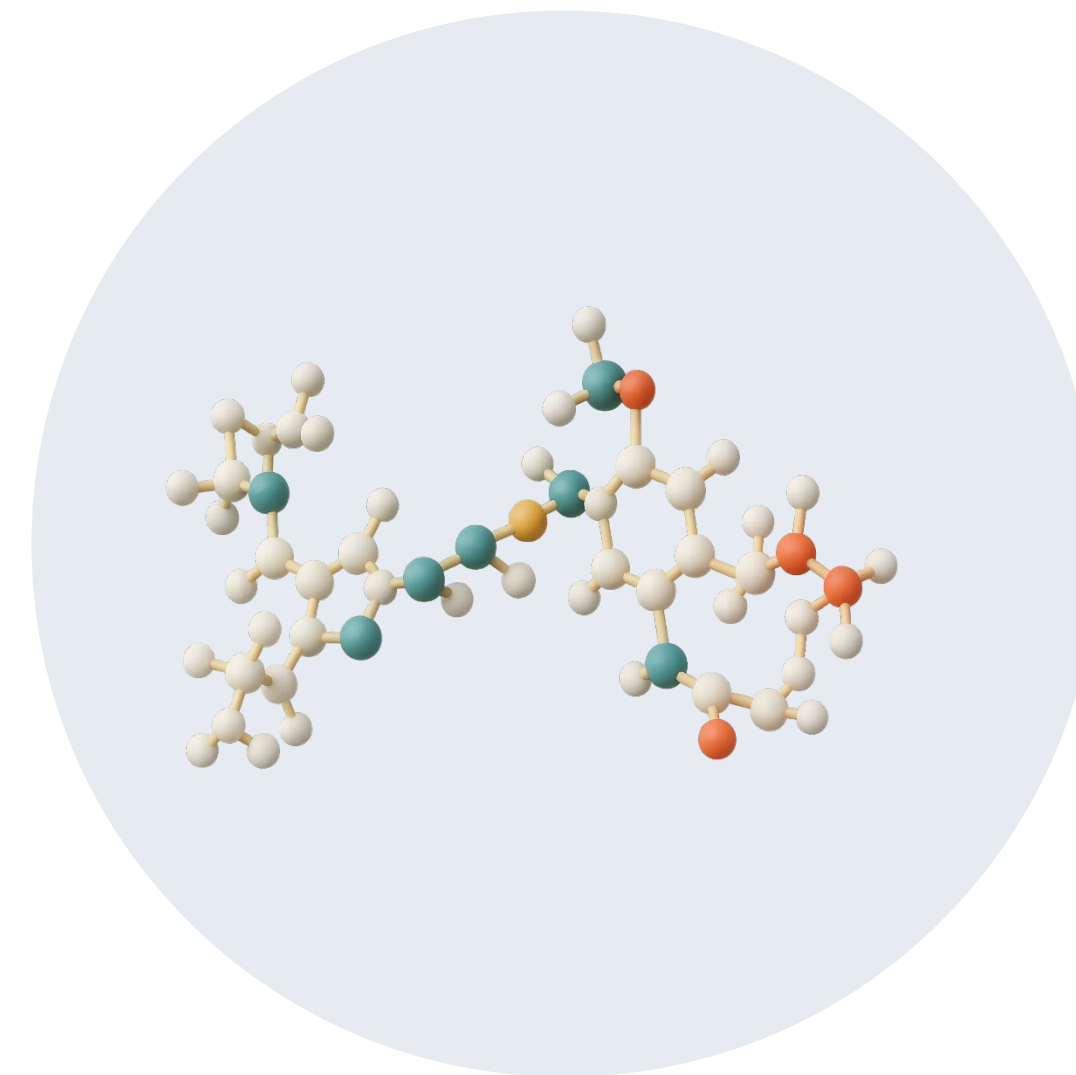
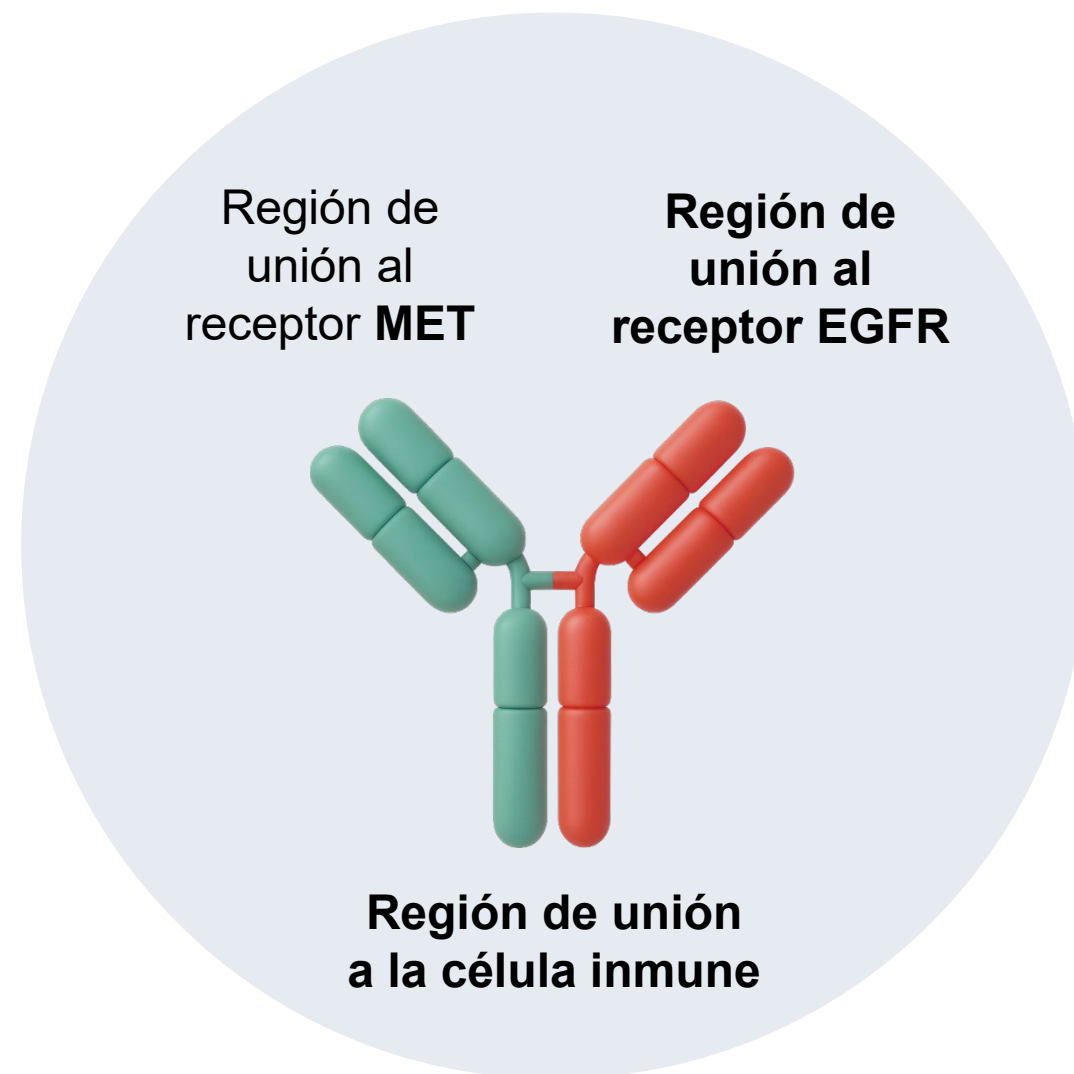
Una nueva opción terapéutica

en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21^{1,2}

Una nueva opción terapéutica



+



La combinación de **RYBREVANT**[®] y **LAZCLUZE**[™], está indicada en el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21^{1,2}

RYBREVANT® + LAZCLUZE™: Mecanismo de acción 3+1^{1,2*}

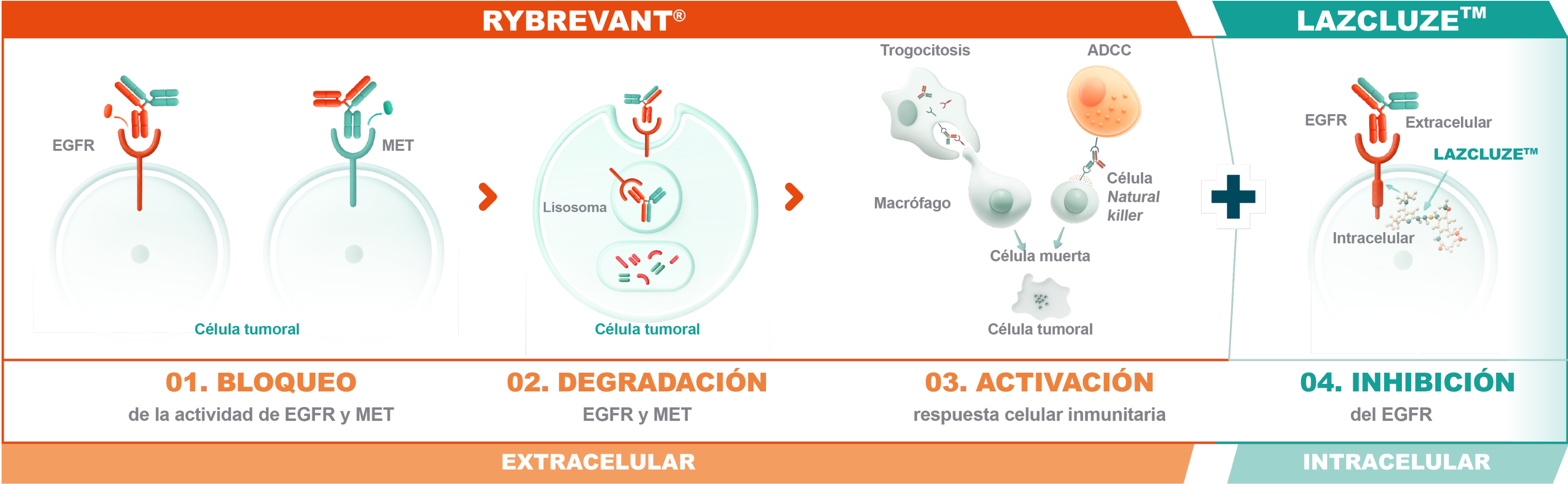


Figura elaborada a partir de Ficha técnica de RYBREVANT®¹ y Ficha técnica de LAZCLUZE™²

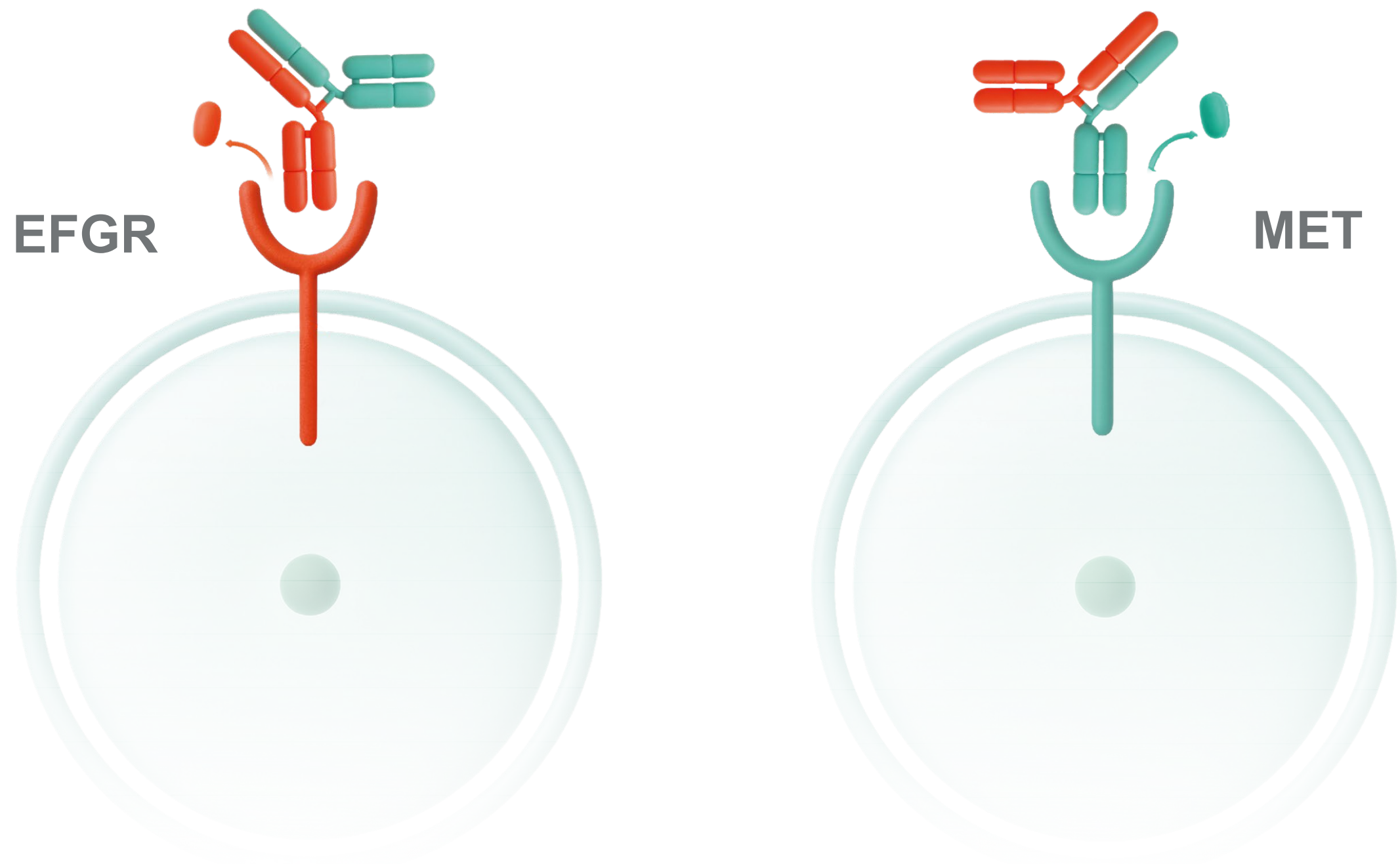
^{*}3+1 hace referencia al triple mecanismo de acción (MoA) de RYBREVANT® (bloqueo, degradación y activación) y +1 por el mecanismo de acción intracelular de LAZCLUZE™. Basado en estudios in vitro. ^{1,2}
ADCC: Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (por sus siglas en inglés); **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **MET:** transición epitelial mesenquimal (por sus siglas en inglés).

1. Ficha técnica de RYBREVANT®. 2. Ficha técnica de LAZCLUZE™

RYBREVANT® + LAZCLUZE™: Mecanismo de acción 3+1^{1,2*}



1. BLOQUEO
de la actividad
de EGFR y MET

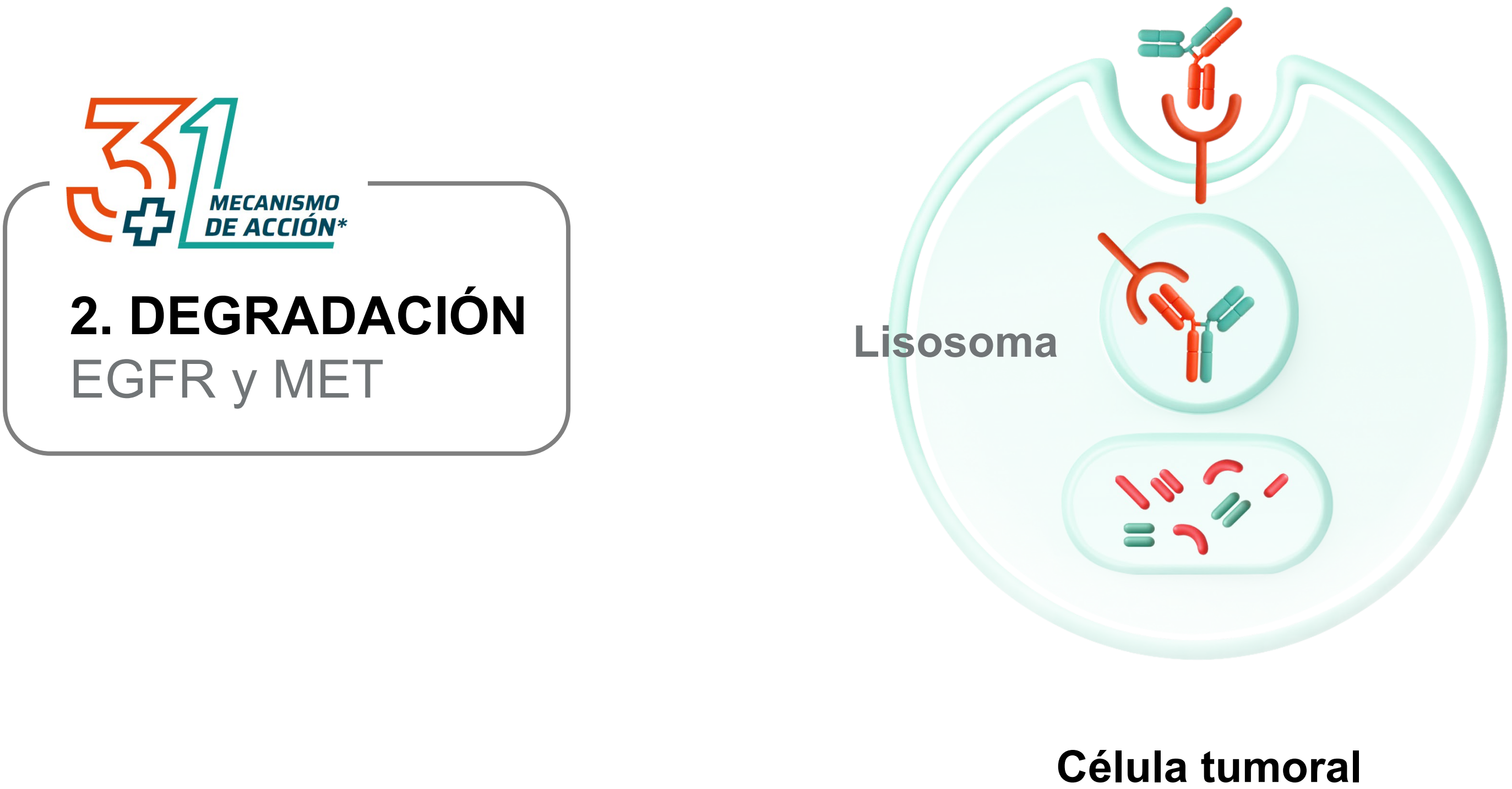


Célula tumoral

*3+1 hace referencia al triple mecanismo de acción (MoA) de RYBREVANT® (bloqueo, degradación y activación) y +1 por el mecanismo de acción intracelular de LAZCLUZE™. Basado en estudios in vitro. ^{1,2}
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **MET:** transición epitelial mesenquimal (por sus siglas en inglés).

1. Ficha técnica de RYBREVANT®. 2. Ficha técnica de LAZCLUZE™

RYBREVANT® + LAZCLUZE™: Mecanismo de acción 3+1^{1,2*}



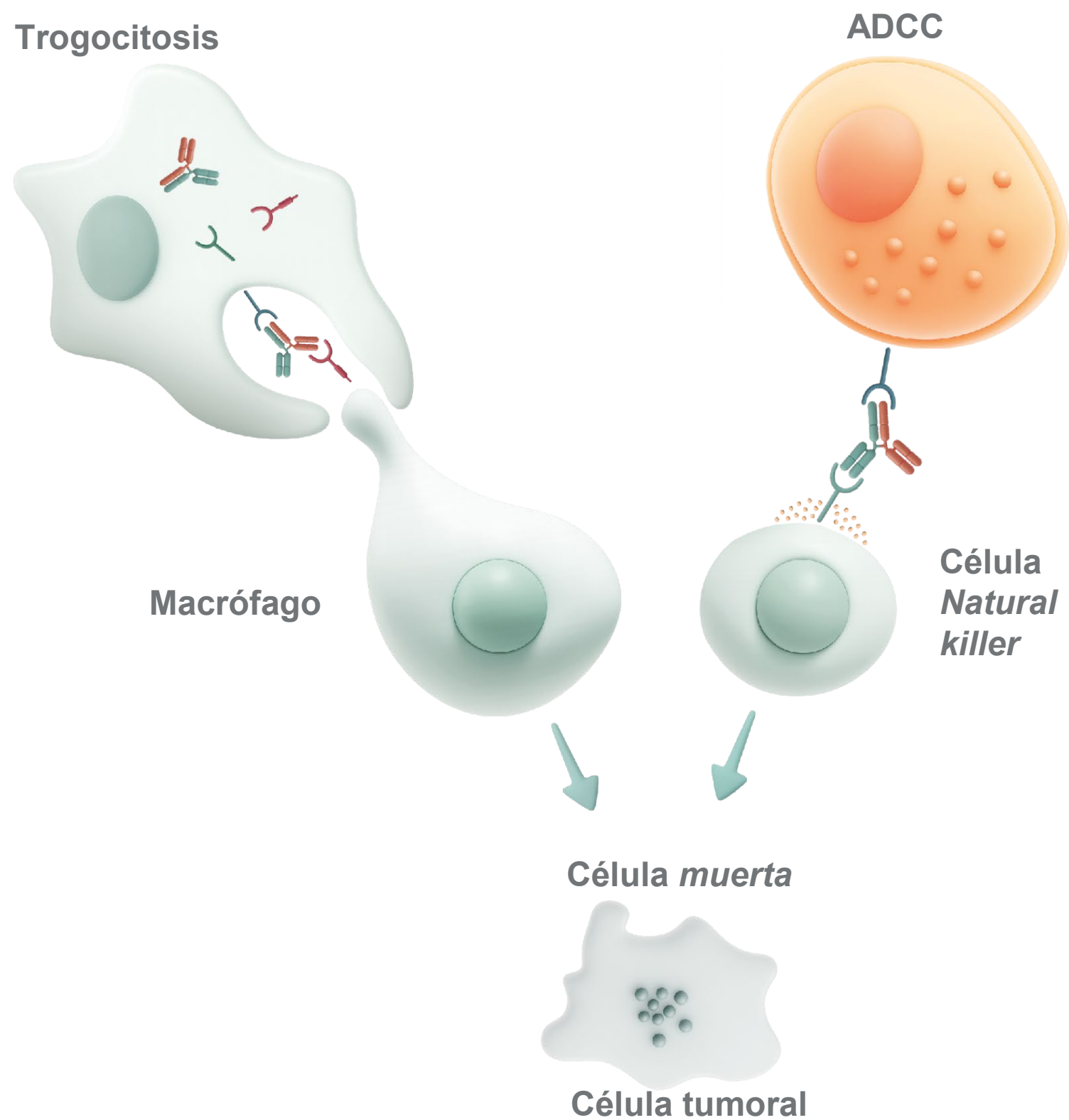
*3+1 hace referencia al triple mecanismo de acción (MoA) de RYBREVANT® (bloqueo, degradación y activación) y +1 por el mecanismo de acción intracelular de LAZCLUZE™. Basado en estudios in vitro. ^{1,2}
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **MET**: transición epitelial mesenquimal (por sus siglas en inglés).

1. Ficha técnica de RYBREVANT®. 2. Ficha técnica de LAZCLUZE™

RYBREVANT® + LAZCLUZE™: Mecanismo de acción 3+1^{1,2*}



3. ACTIVACIÓN de la respuesta celular inmunitaria



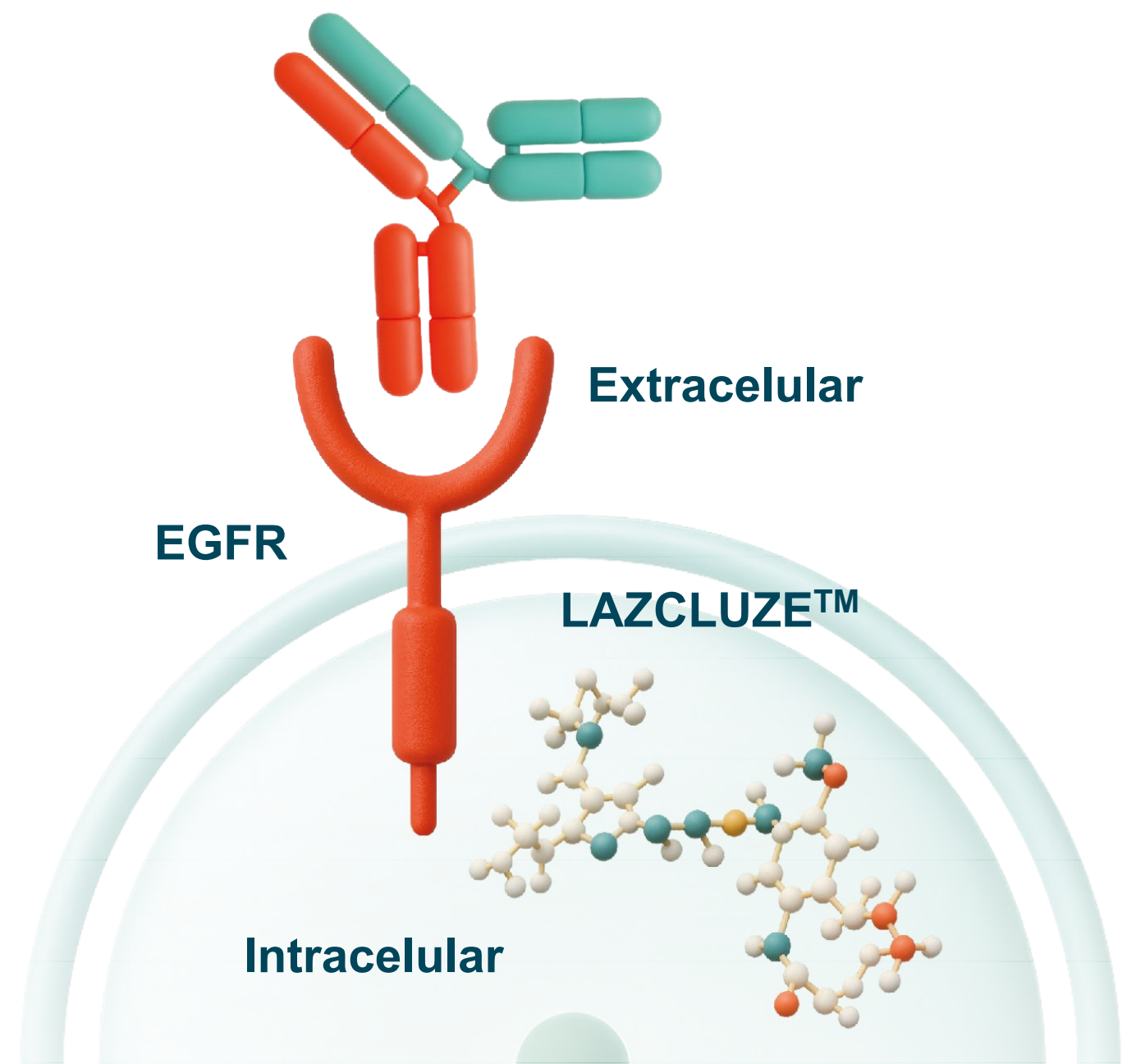
*3+1 hace referencia al triple mecanismo de acción (MoA) de RYBREVANT® (bloqueo, degradación y activación) y +1 por el mecanismo de acción intracelular de LAZCLUZE™. Basado en estudios in vitro. ^{1,2}
ADCC: Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (por sus siglas en inglés).

1. Ficha técnica de RYBREVANT®. 2. Ficha técnica de LAZCLUZE™

RYBREVANT® + LAZCLUZE™: Mecanismo de acción 3+1^{1,2*}



4. INHIBICIÓN Del EGFR



EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés).

1. Ficha técnica de RYBREVANT®. 2. Ficha técnica de LAZCLUZE™

Reducción de mecanismos de resistencias

El tratamiento con **RYBREVANT® + LAZCLUZE™** redujo significativamente la incidencia de amplificaciones adquiridas de MET y mutaciones de resistencia de EGFR en comparación con Osimertinib¹

~4x

REDUCCIÓN en la
amplificación MET¹

~5x

REDUCCIÓN en
mutaciones
secundarias de EGFR¹

Una reducción en la heterogeneidad mutacional, junto con la disminución de las alteraciones de resistencia en MET y EGFR, puede explicar la supervivencia a largo plazo observada con **RYBREVANT® + LAZCLUZE™** ¹

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés), **MET:** Transición epitelial mesenquimal (por sus siglas en inglés).

1. Hayashi H, *et al.* Mechanisms of Acquired Resistance to First-Line Amivantamab Plus Lazertinib Vs Osimertinib: Updated Analysis from MARIPOSA. IASLC 2025 World Conference on Lung Cancer. Barcelona, Septiembre 6 - 9. 2025.

Amivantamab (RYBREVANT[®]) + Lazertinib (LAZCLUZE[™])

**Una nueva alternativa para los pacientes
con CPNM EGFR+**

Estudio MARIPOSA: Diseño del estudio¹



Características población*

*Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo. **La raza o el grupo étnico fueron comunicados por el paciente. †La puntuación del estado funcional ECOG oscila entre 0 y 5, y las puntuaciones más altas indican una mayor discapacidad. ‡Otros tipos histológicos incluyeron adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma lepidico, carcinoma no microcítico, carcinoma pleomórfico y desconocido. #Un paciente del grupo de RYBREVANT® - LAZCLUZE™ presentaba ambos tipos de mutación del EGFR. Tabla adaptada de Tabla 1 de Cho BC, *et al.* N Engl J Med 2024.¹ Tabla original disponible en anexos.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **RECIST:** Criterios de Evaluación de Re: Tumores Sólidos (por sus siglas en inglés).

1. Cho BC, *et al.* Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2024;391(16):1486–1498.

Table 1. Demographic and Baseline Disease Characteristics of the Patients.*		
Characteristic	Amivantamab–Lazertinib (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Age		
Median (range) — yr	64 (25–88)	63 (28–88)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	235 (55)	237 (55)
65 to <75 yr	143 (33)	139 (32)
≥75 yr	51 (12)	53 (12)
Female sex — no. (%)	275 (64)	251 (59)
Race or ethnic group — no. (%)†		
Asian	250 (58)	251 (59)
White	164 (38)	165 (38)
American Indian or Alaska Native	7 (2)	7 (2)
Black	4 (1)	3 (1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (<1)	1 (<1)
Multiple	1 (<1)	1 (<1)
Unknown	2 (<1)	1 (<1)
Body weight		
Median (range) — kg	62.5 (32–118)	62 (35–109)
Distribution — no. (%)		
<80 kg	376 (88)	368 (86)
≥80 kg	53 (12)	61 (14)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	141 (33)	149 (35)
1	288 (67)	280 (65)
History of smoking — no. (%)		
No	299 (70)	295 (69)
Yes	130 (30)	134 (31)
Median time from initial diagnosis to randomization (range) — mo	1.5 (0.2–207.9)	1.4 (0.3–162.8)
Median time from diagnosis of metastatic disease to random-ization (range) — mo	1.3 (0.2–24.1)	1.2 (0.1–11.7)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma	417 (97)	415 (97)
Large-cell carcinoma	3 (1)	0
Squamous-cell carcinoma	6 (1)	5 (1)
Other§	2 (<1)	9 (2)
Not reported	1 (<1)	0
History of brain metastases — no. (%)	178 (41)	172 (40)
EGFR mutation — no. (%)¶		
Ex19del	258 (60)	257 (60)
L858R	172 (40)	172 (40)

Table 1. Demographic and Baseline Disease Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Amivantamab–Lazertinib (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Age		
Median (range) — yr	64 (25–88)	63 (28–88)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	235 (55)	237 (55)
65 to <75 yr	143 (33)	139 (32)
≥75 yr	51 (12)	53 (12)
Female sex — no. (%)	275 (64)	251 (59)
Race or ethnic group — no. (%)†		
Asian	250 (58)	251 (59)
White	164 (38)	165 (38)
American Indian or Alaska Native	7 (2)	7 (2)
Black	4 (1)	3 (1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (<1)	1 (<1)
Multiple	1 (<1)	1 (<1)
Unknown	2 (<1)	1 (<1)
Body weight		
Median (range) — kg	62.5 (32–118)	62 (35–109)
Distribution — no. (%)		
<80 kg	376 (88)	368 (86)
≥80 kg	53 (12)	61 (14)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	141 (33)	149 (35)
1	288 (67)	280 (65)
History of smoking — no. (%)		
No	299 (70)	295 (69)
Yes	130 (30)	134 (31)
Median time from initial diagnosis to randomization (range) — mo	1.5 (0.2–207.9)	1.4 (0.3–162.8)
Median time from diagnosis of metastatic disease to random- ization (range) — mo	1.3 (0.2–24.1)	1.2 (0.1–11.7)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma	417 (97)	415 (97)
Large-cell carcinoma	3 (1)	0
Squamous-cell carcinoma	6 (1)	5 (1)
Other§	2 (<1)	9 (2)
Not reported	1 (<1)	0
History of brain metastases — no. (%)	178 (41)	172 (40)
EGFR mutation — no. (%)¶		
Ex19del	258 (60)	257 (60)
L858R	172 (40)	172 (40)

* Percentages may not total 100 because of rounding. EGFR denotes epidermal growth factor receptor, Ex19del exon 19 deletion, and L858R exon 21 codon p.Leu858Arg.

† Race or ethnic group was reported by the patient.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

§ Other histologic types included adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma, lepidic adenocarcinoma, non–small-cell carcinoma, pleomorphic carcinoma, and unknown.

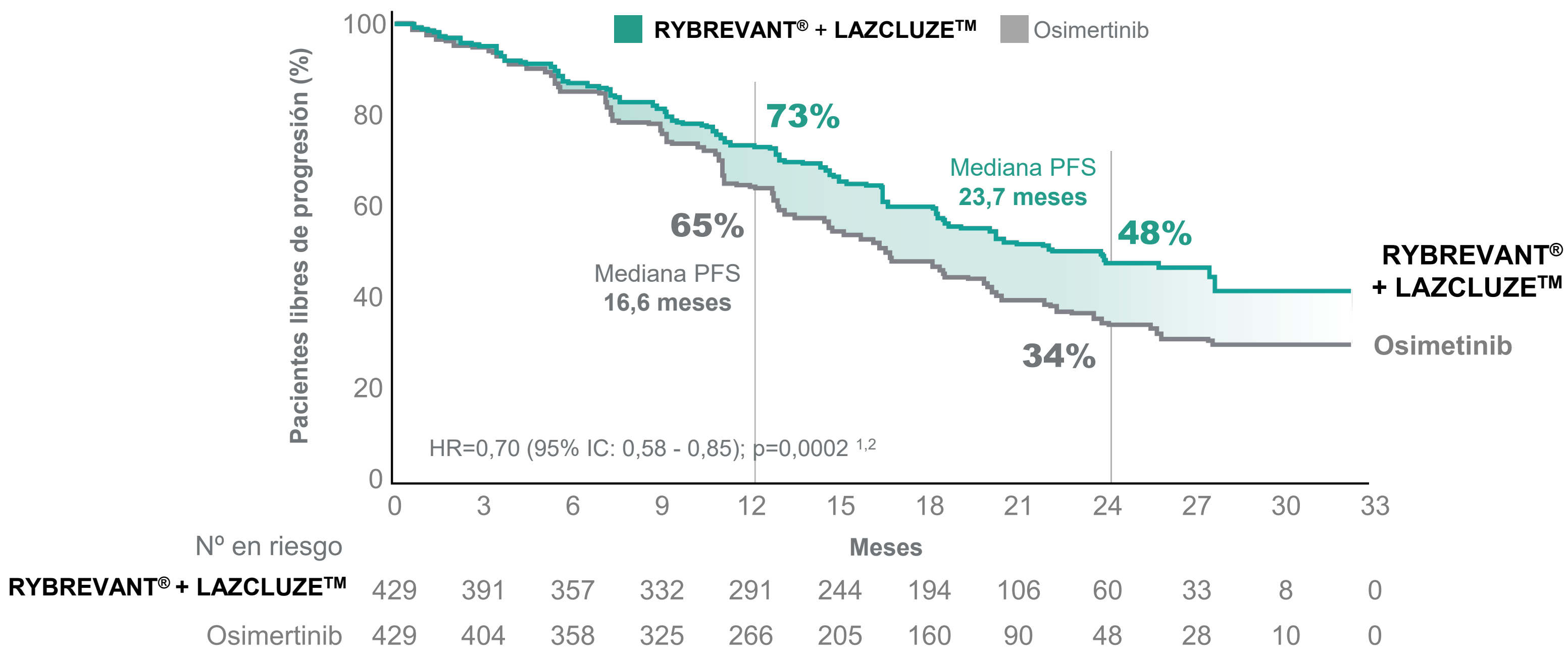
¶ One patient in the amivantamab–lazertinib group had both EGFR mutation types.

Estudio MARIPOSA:

Eficacia

Estudio MARIPOSA - Eficacia PFS

El uso de **RYBREVANT® + LAZCLUZE™** demostró **reducir**
en un **30%** el riesgo de progresión o muerte^{1*}



+7,1

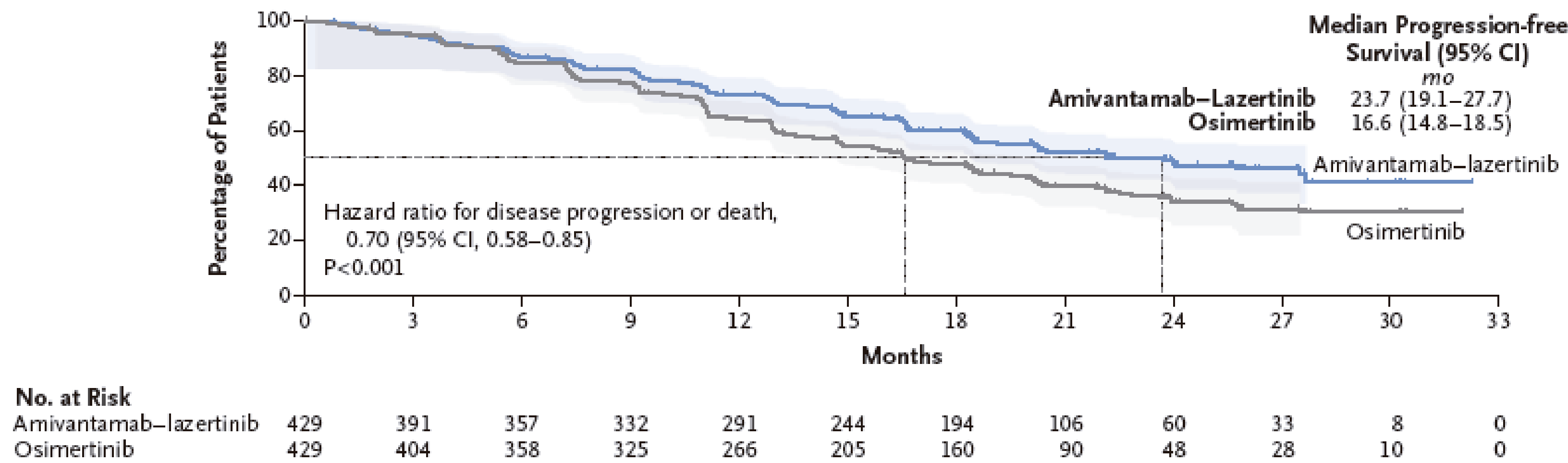
Meses
mPFS¹

Figura adaptada de Figura 1A de Cho BC, *et al.* NEJM. 2024 ¹. Figura original disponible en anexos

* Mediana PFS: RYBREVANT® + LAZCLUZE™ 23,7 meses (IC95%: 19,1 – 27,7) vs. Osimertinib 16,6 meses (IC95%: 14,8 – 18,5) (HR=0.70 [IC95%: 0.58–0.85]; p=0.0002).¹
HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; PFS: Supervivencia Libre de Progresión (por sus siglas en inglés).

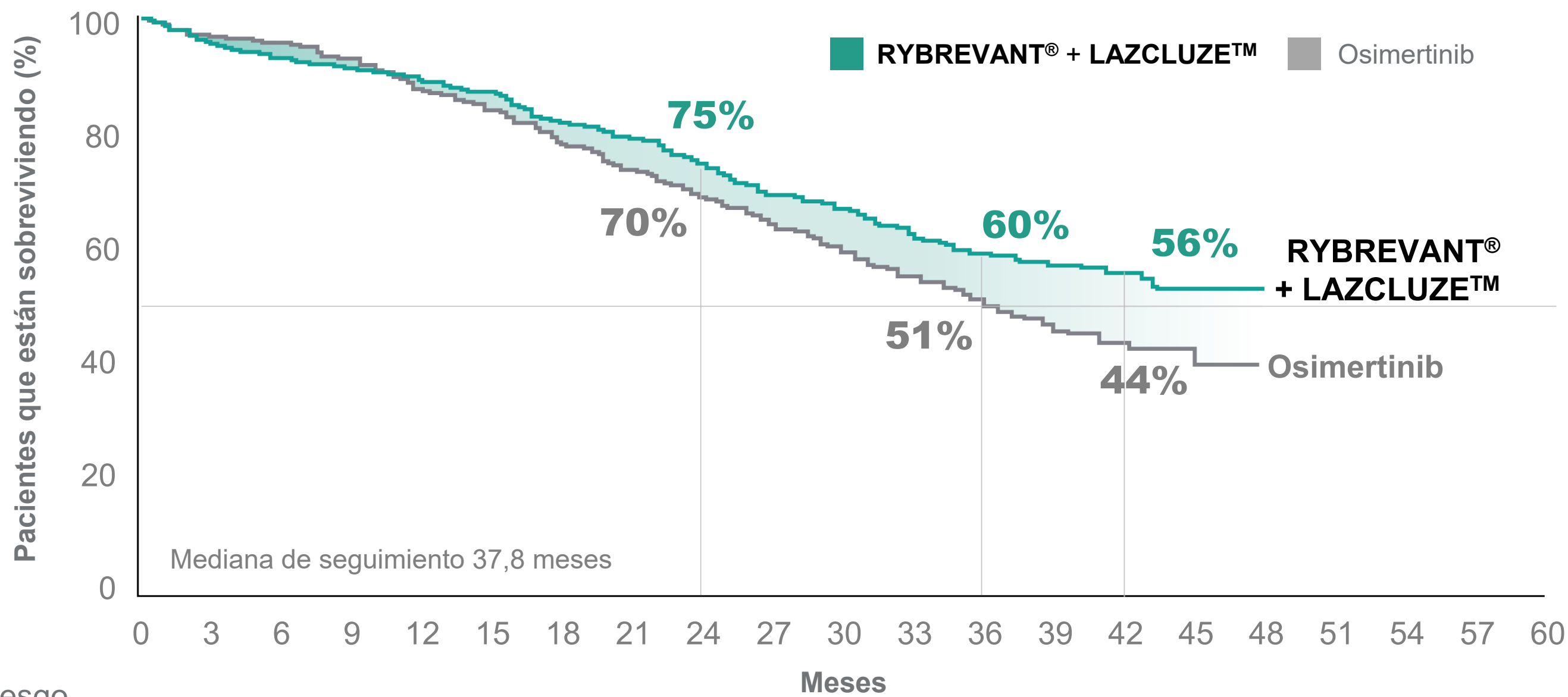
1. Cho BC, *et al.* Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2024;391(16):1486–1498

A Progression-free Survival in the Amivantamab–Lazertinib Group as Compared with the Osimertinib Group



Estudio MARIPOSA - Eficacia OS

La supervivencia global fue significativamente mayor con **RYBREVANT® + LAZCLUZE™¹**



mOS

No alcanzada

Proyectada
> 4 años^{1*}

Los pacientes tratados con **RYBREVANT® + LAZCLUZE™** tuvieron un 25% menos de riesgo de morir
(HR: 0,75; IC 95%, 0.61–0.92) p<0,005

Figura OS de Yang JCH, *et al.* 2025 ¹. Figura original disponible en anexos

* Datos obtenidos del análisis final de OS. Dado que no se alcanzó la mediana de supervivencia global del grupo amivantamab-lazertinib, se realizó una proyección de dicha mediana. En un análisis exploratorio adicional, se ajustaron cinco modelos paramétricos ampliamente utilizados (exponencial, Weibull, gamma generalizado, log-normal y log-logístico) a los datos de supervivencia global a nivel de participante del grupo amivantamab-lazertinib, incorporando como factores de estratificación el tipo de mutación, la raza asiática y los antecedentes de metástasis cerebral, así como otros factores predictivos como la edad, el sexo, el estado funcional según ECOG y el peso basal. Mediana OS: RYBREVANT® + LAZCLUZE™ No alcanzada (IC95%: 42,9 – NA) vs. Osimertinib 36,7 meses (IC95%: 33,4 – 41,0) (HR=0.75 [IC95%: 0.61–0.92]; p<0.005)¹
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; **NA:** No Alcanzada; **OS:** Supervivencia Global (por sus siglas en inglés).
1. Yang JCH, *et al.* Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC Final Overall Survival from the Phase 3 MARIPOSA Study. Póster presented at the European Lung Cancer Congress (ELCC) Annual Meeting; 26 March–29 March 2025; Paris, FR.

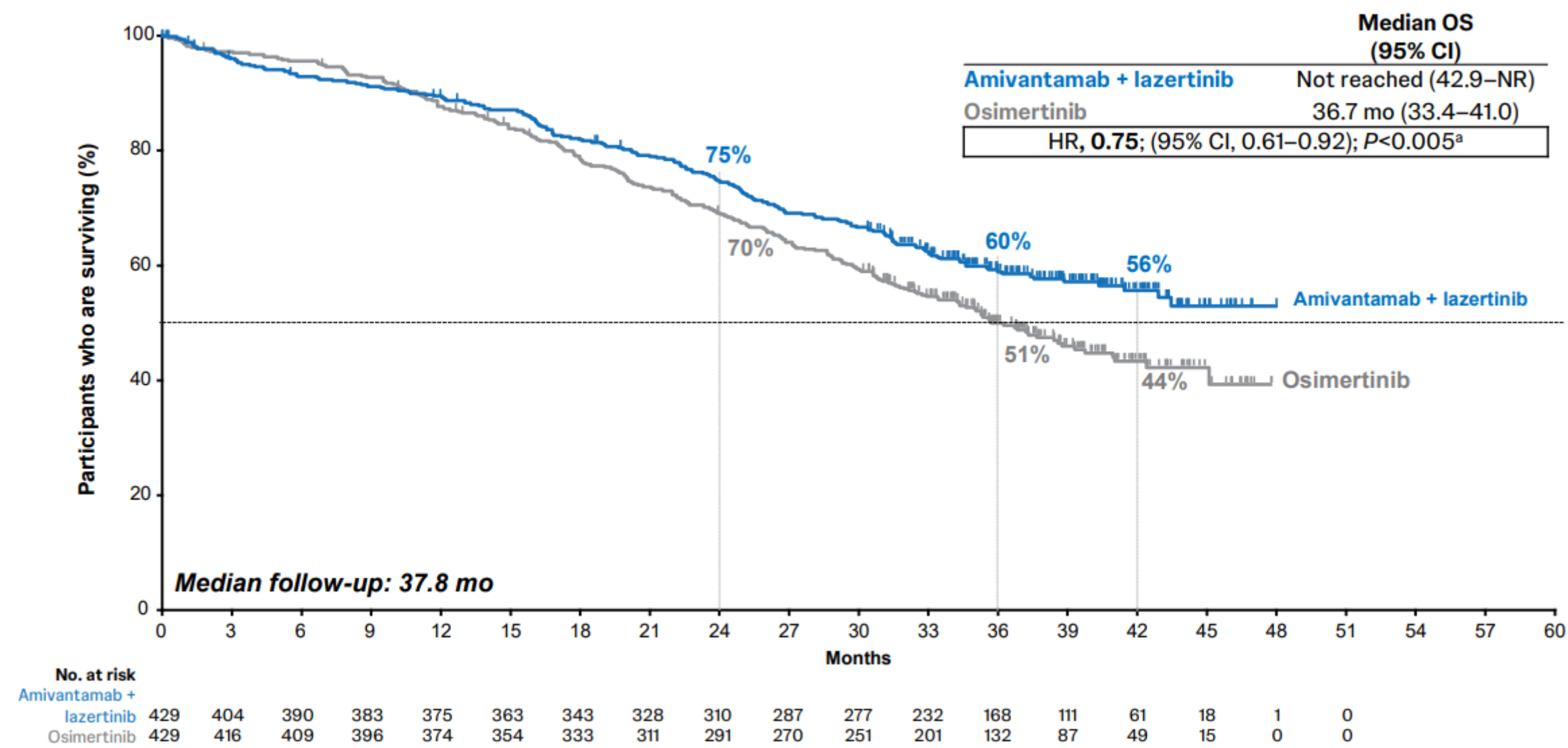


Figura OS de Yang JCH, *et al.* 2025

Estudio MARIPOSA - Eficacia OS

Se observó un **beneficio general** consistente en la OS con **RYBREVANT® + LAZCLUZE™** frente a Osimertinib en todos los subgrupos predefinidos¹

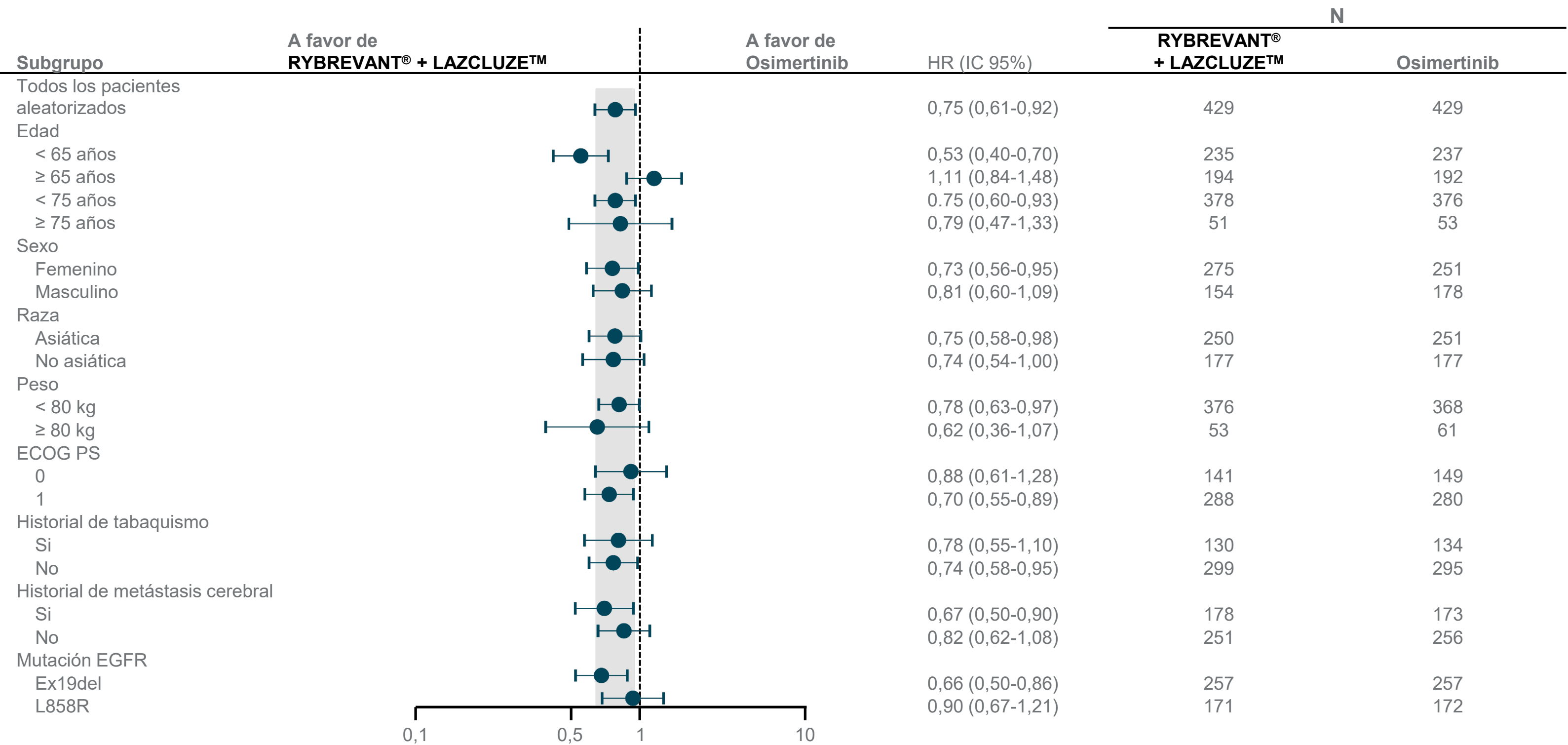
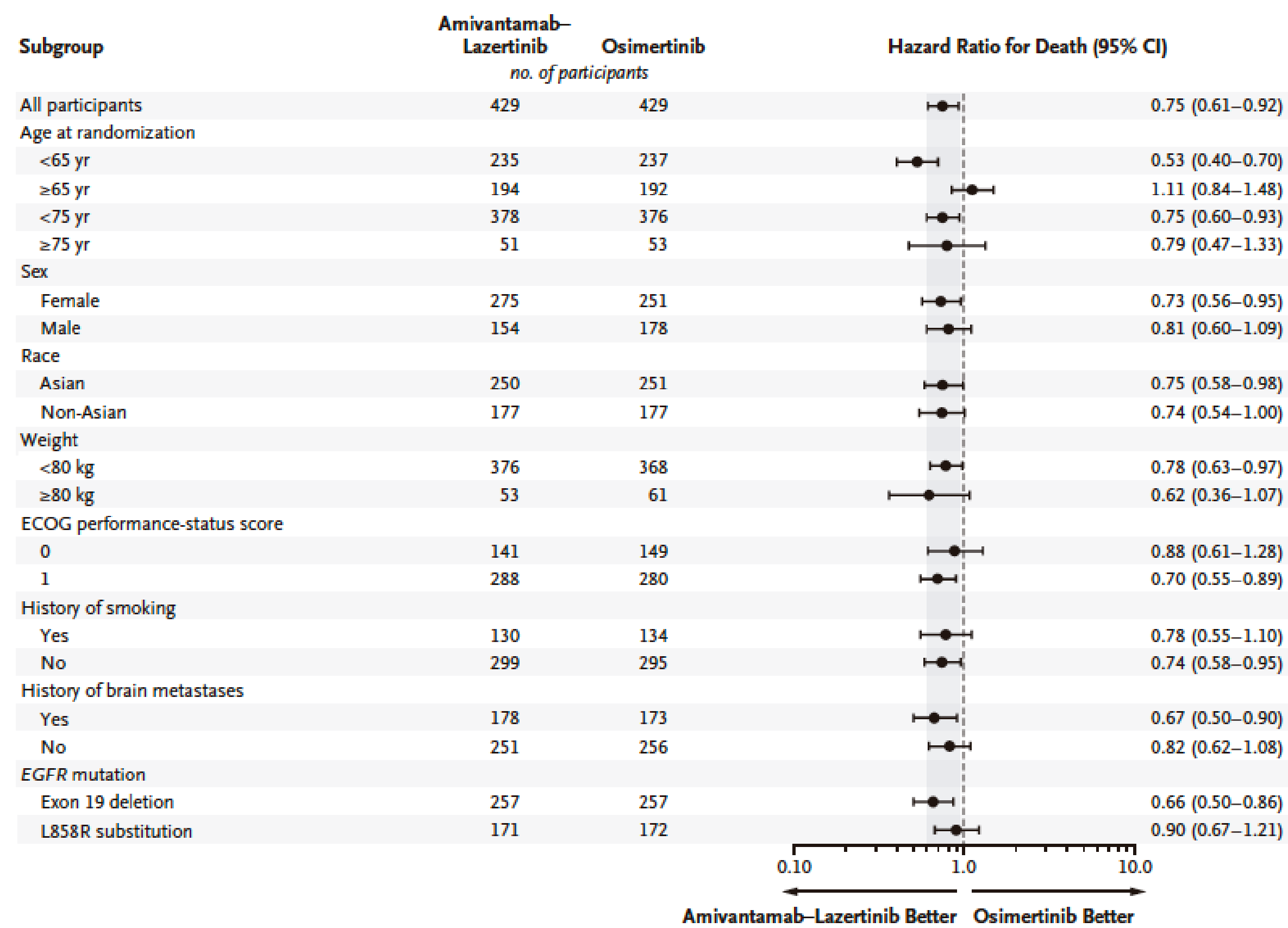


Figura adaptada de Figura 1B de Yang JCH, *et al.* NEJM. 2025 ¹. Figura original disponible en anexos

ECOG PS: Escala de Estado de Desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (por sus siglas en inglés); **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; **NA:** No Alcanzada; **OS:** Supervivencia Global (por sus siglas en inglés).

1. Yang JCH, *et al.* Overall Survival with Amivantamab–Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. NEJM 2025

B Subgroup Analysis of Overall Survival



Estudio MARIPOSA - Eficacia icPFS por BICR

RYBREVANT® + LAZCLUZE™ demostraron una mejora clínicamente significativa en la icPFS¹

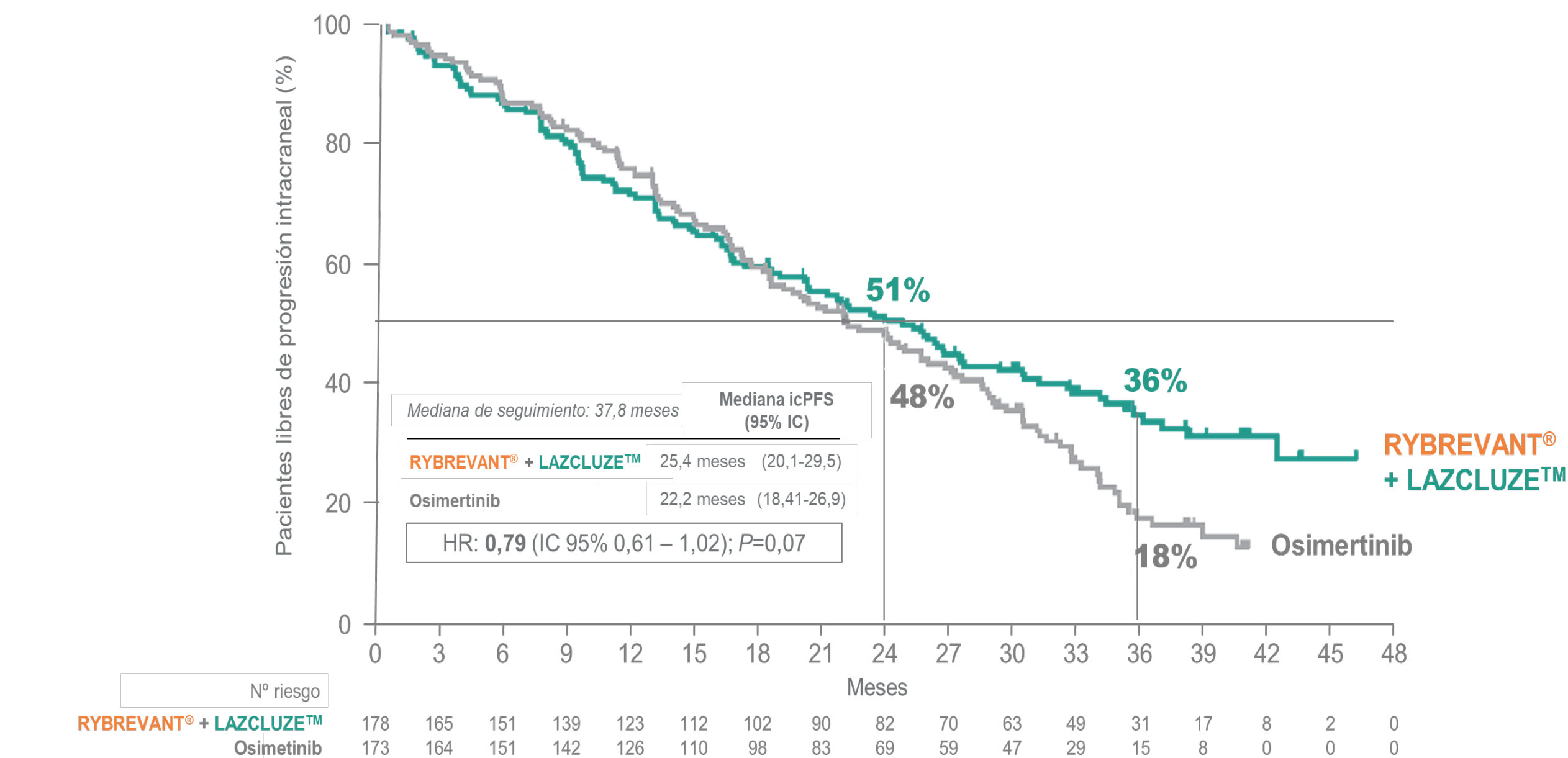
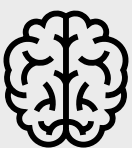


Figura adaptada de Figura 3A de Yang JCH, et al. NEJM. 2025 ¹. Figura original disponible en anexos



Entre los pacientes con antecedentes de metástasis cerebral en el cribado:²

- **RM cerebral** (o TAC si la RM está contraindicada) al inicio y **c8s** (± 1 semana) durante los **primeros 30 meses**, después **c12s** (± 1 semana) hasta la progresión de la enfermedad según BICR
- **16 exploraciones** programadas en las primeras **120 semanas**.



Entre los pacientes sin antecedentes de metástasis cerebral en el cribado:²

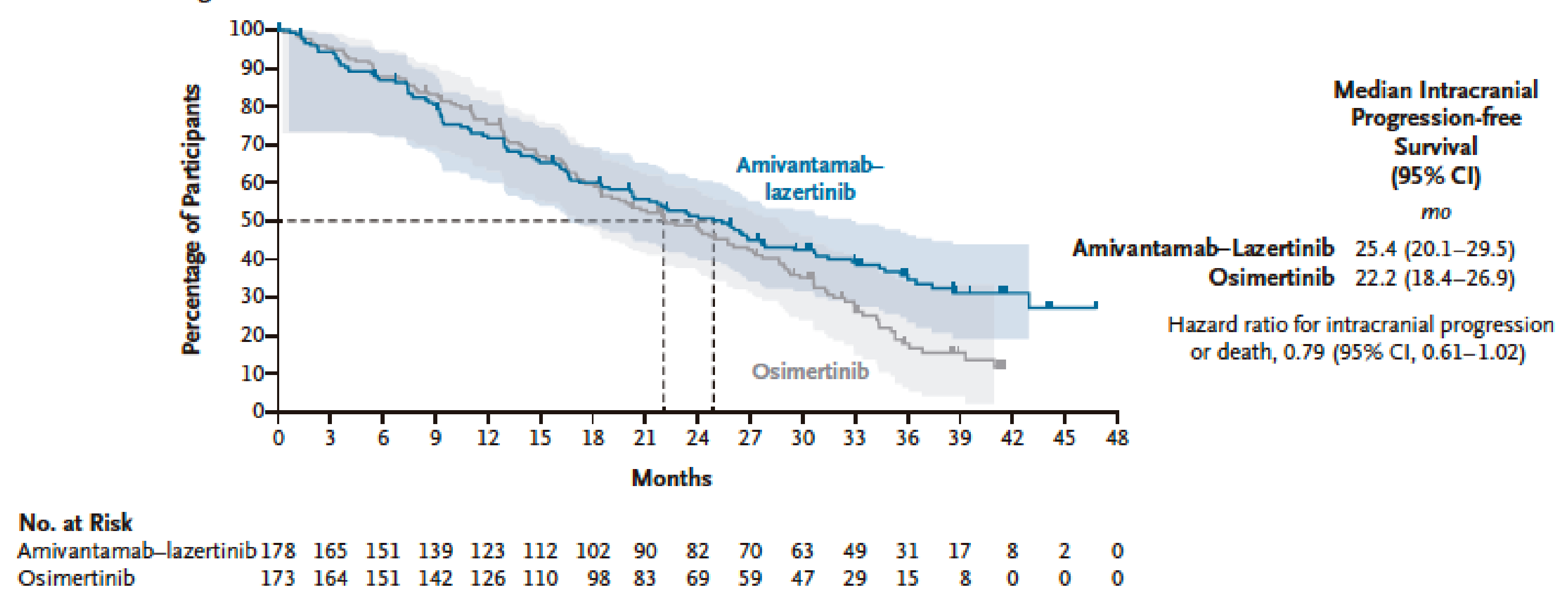
- **RM cerebral** (o TAC si la RM está contraindicada) al inicio y **c24s** (± 1 semana) hasta la progresión de la enfermedad según BICR
- **6 exploraciones** programadas en las primeras **120 semanas**.

*La PFS intracraneal se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad intracraneal (progresión de la metástasis cerebral o aparición de nuevas lesiones cerebrales) o la muerte, según la BICR utilizando RECIST v1.1 entre los participantes con antecedentes de metástasis cerebrales.¹

HR: Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; **icPFS:** Supervivencia Libre de Progresión intracraneal (por sus siglas en inglés); **PFS:** Supervivencia Libre de Progresión (por sus siglas en inglés); **RM:** resonancia magnética; **TAC:** tomografía computerizada; **c8s:** cada 8 semanas; **c12s:** cada 12 semanas; **c24s:** cada 24 semanas; **BICR:** revisión central independiente ciega.

1. Yang JCH, et al. Overall Survival with Amivantamab–Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. NEJM 2025; 2. Cho BC, et al. N Engl J Med. 2024;391:1486–98;

A Intracranial Progression-free Survival



Estudio MARIPOSA: Eficacia icDoR

RYBREVANT® + LAZCLUZE™ demostraron una mayor durabilidad de la respuesta, con una mejora de la icDoR* en comparación con osimertinib¹

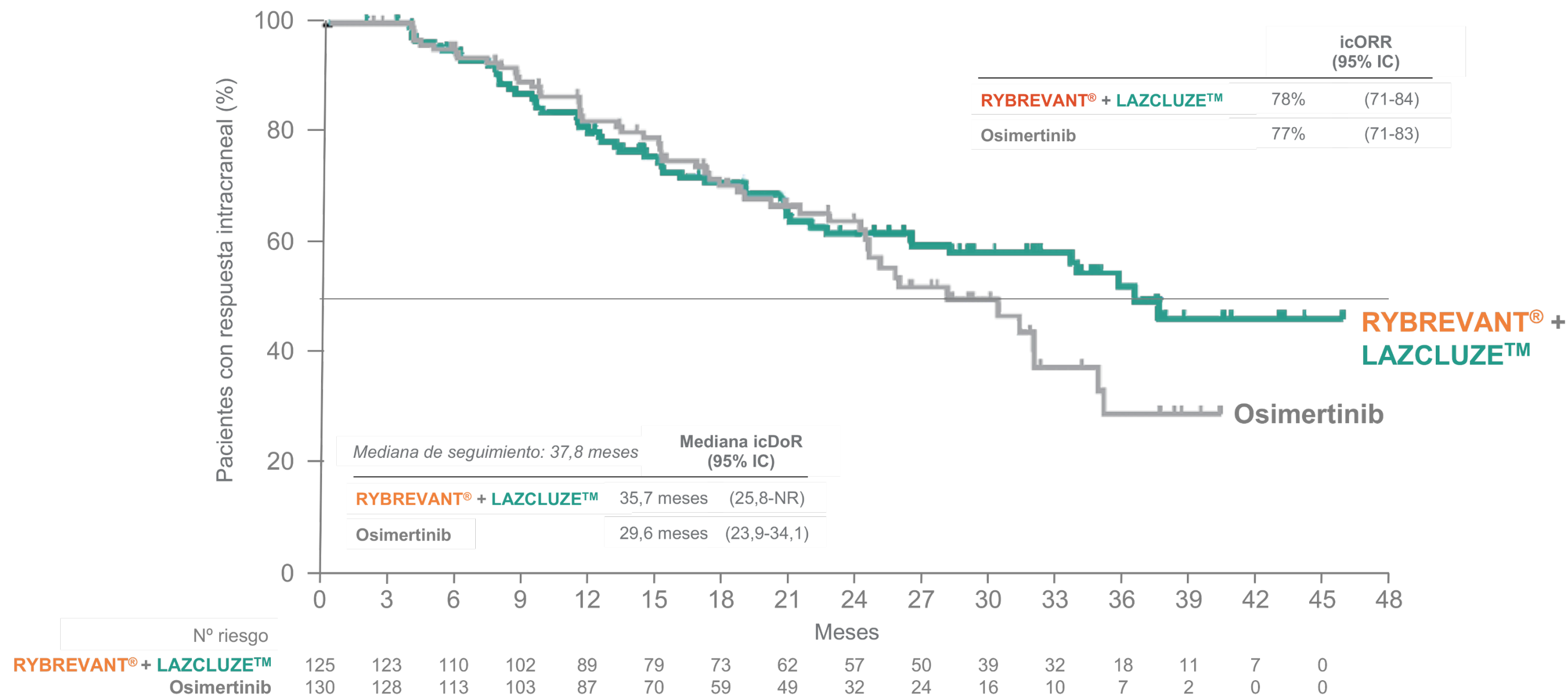


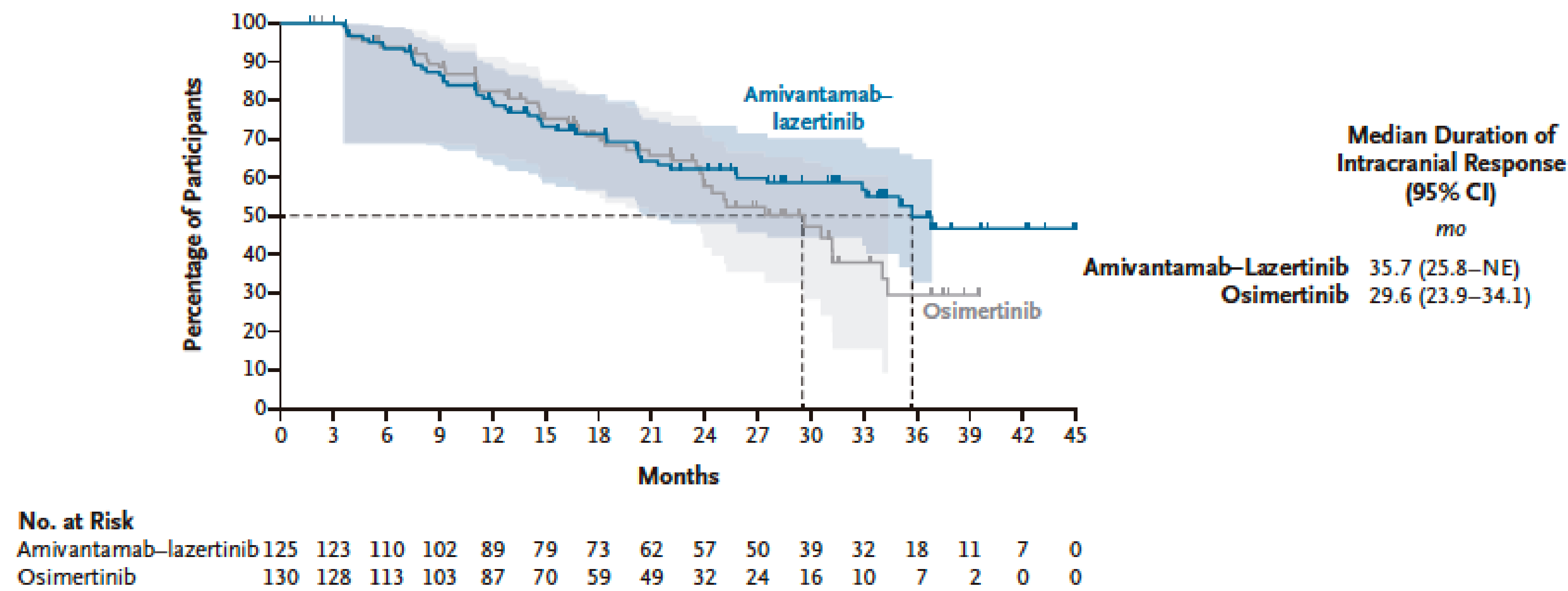
Figura adaptada de Figura 3B de Yang JCH, *et al.* NEJM. 2025 ¹. Figura original disponible en anexos

*La DoR intracraneal se analizó como el tiempo transcurrido desde la fecha de la primera respuesta intracraneal documentada (RC o RP) hasta la fecha de progresión intracraneal documentada o fallecimiento, lo que ocurriera primero, entre los participantes con una lesión cerebral en la selección que presentaban RC o RP intracraneal según la BICR utilizando RECIST v1.1.¹

DoR: Duración de la respuesta (por sus siglas en inglés); **IC:** Intervalo de Confianza; **icDoR:** Duración de la respuesta intracraneal (por sus siglas en inglés); **icORR:** Tasa de respuesta objetiva intracraneal (por sus siglas en inglés); **NR:** No alcanzado (por sus siglas en inglés); **RC:** Respuesta Completa; **RP:** Respuesta Parcial.

¹. Yang JCH, *et al.* Overall Survival with Amivantamab–Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. NEJM 2025

B Duration of Intracranial Objective Response



Estudio MARIPOSA: Eficacia TTSP*

RYBREVANT® + LAZCLUZE™ retrasa significativamente, en una mediana de >14 meses, el tiempo hasta la aparición o el empeoramiento de los síntomas del cáncer de pulmón¹

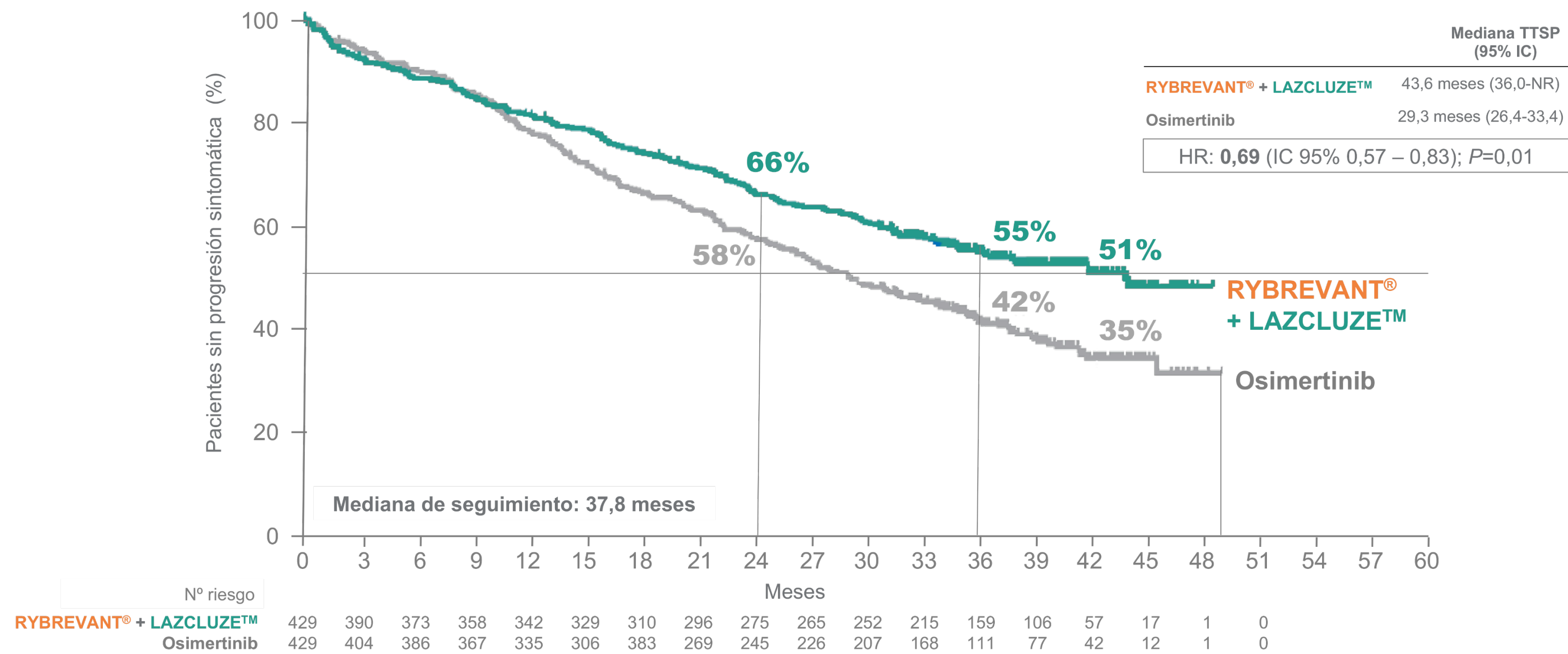
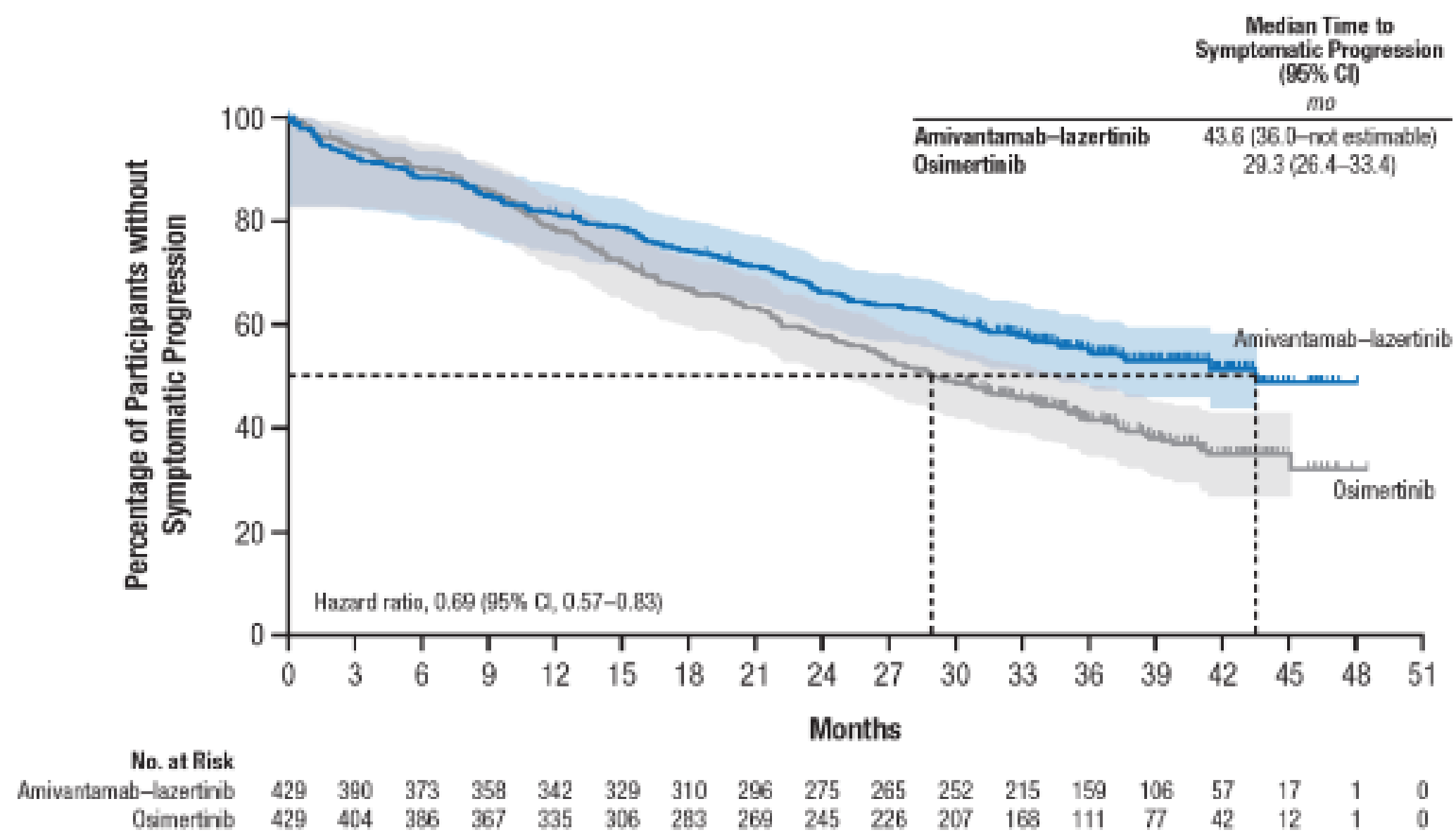


Figura adaptada de Figura S4 de supplementary data de Yang JCH, *et al.* NEJM. 2025 ¹. Figura original disponible en anexos

*La progresión sintomática es un criterio de valoración relevante para el paciente que mide el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de síntomas nuevos o el empeoramiento de los síntomas del cáncer de pulmón que requieren un cambio en el tratamiento, una intervención clínica o la muerte, según el criterio del investigador.¹
HR: Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; **NR:** No alcanzada (por sus siglas en inglés); **TTSP:** Tiempo hasta la progresión sintomática (por sus siglas en inglés).
¹. Chih-Hsin Yang J, *et al.* Amivantamab Plus Lazertinib vs.Osimertinib in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC Final Overall Survival from the Phase 3 MARIPOSA Study. European Lung Cancer Congress 2025



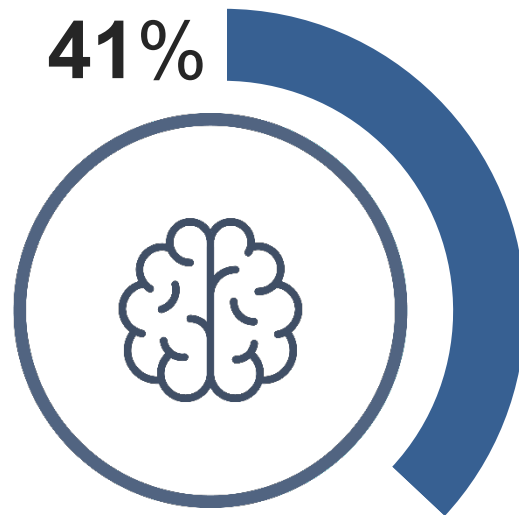
Estudio MARIPOSA:

Eficacia en subgrupos de alto riesgo

Las características de alto riesgo más comunes entre los pacientes en el estudio MARIPOSA son¹:

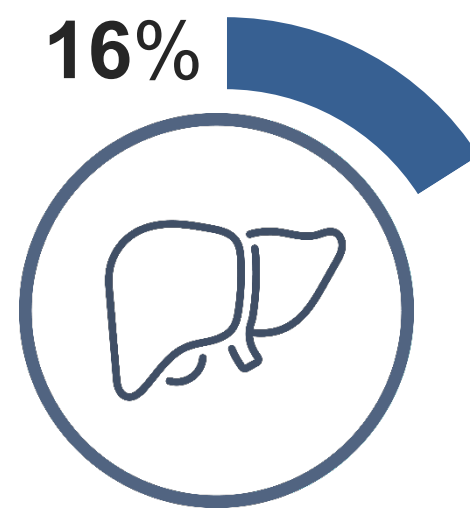
Metástasis cerebral

41%



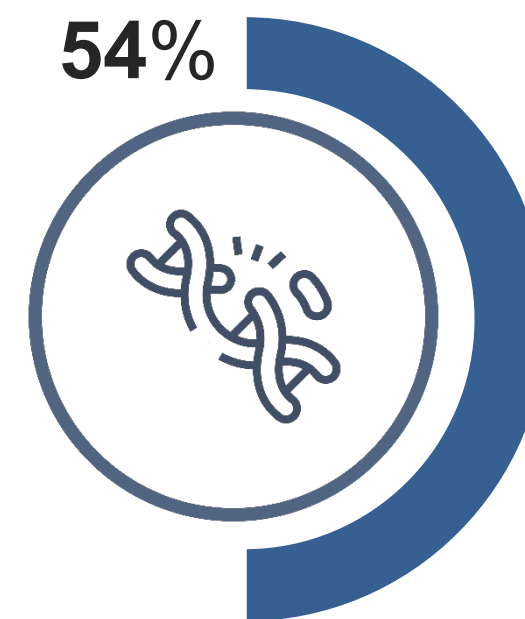
Metástasis hepática

16%



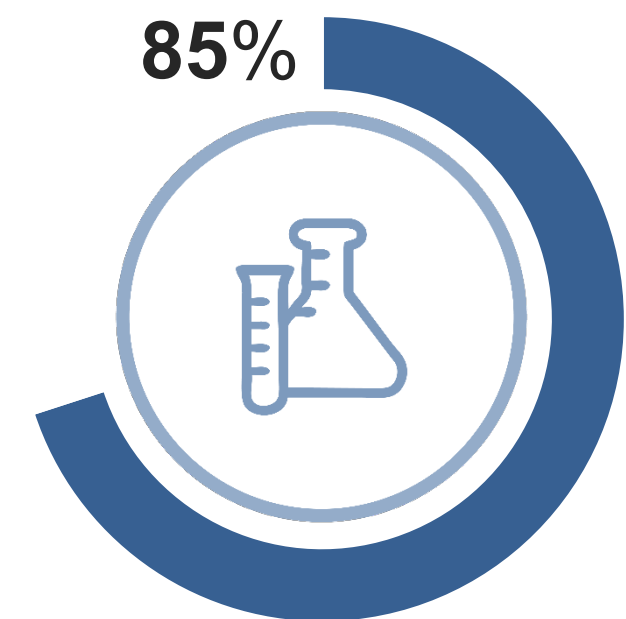
Co-mutación TP53

54%



ctDNA detectable

85%



RYBREVANT[®] + LAZCLUZE[™] mejoró significativamente la mediana de la PFS en comparación con osimertinib en subgrupos de alto riesgo¹

PFS en Subgrupos de alto riesgo

Metástasis cerebral



Metástasis hepática



v

Co-mutación TP53



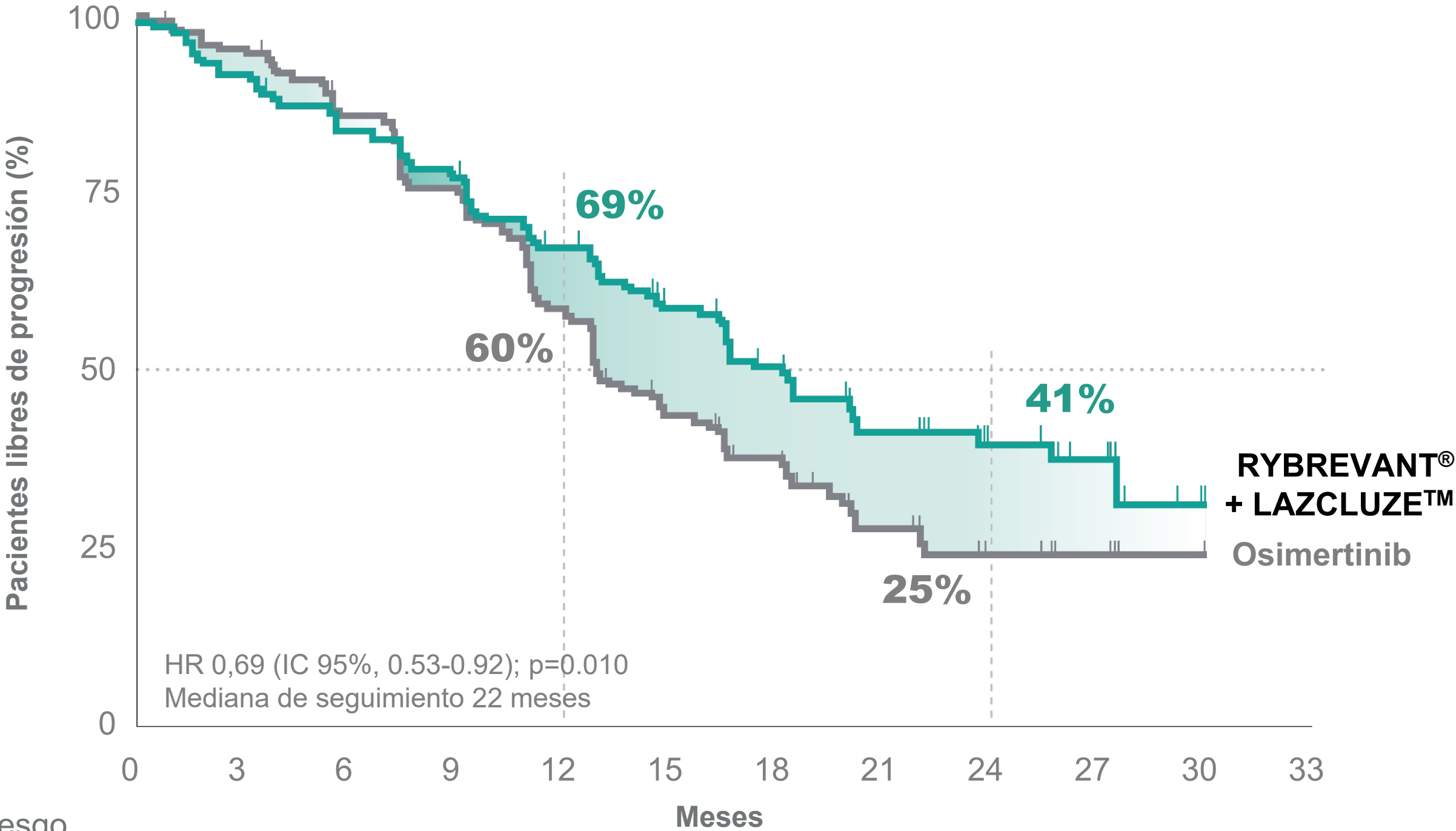
ctDNA detectable



Estudio MARIPOSA: PFS en Subgrupos de alto riesgo



Metástasis cerebral



	Nº en riesgo											
RYBREVANT® + LAZCLUZE™	178	162	146	134	115	92	71	34	24	12	3	0
Osimertinib	172	164	146	126	95	64	47	21	11	6	1	0

31%*

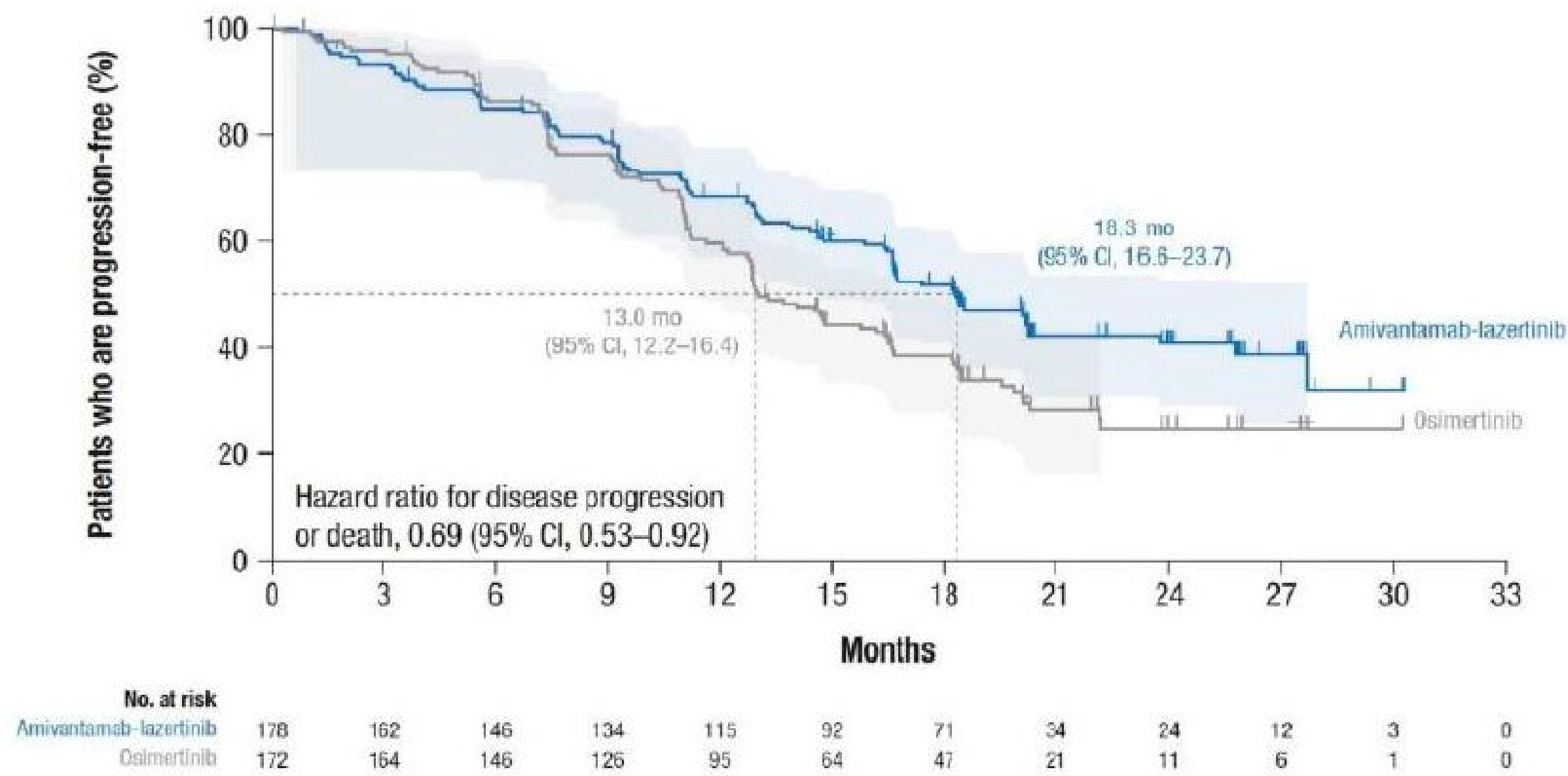
Reducción del riesgo de progresión o muerte con RYBREVANT® + LAZCLUZE™

Figura adaptada de Figura S5 de Cho BC, et al. NEJM 2024.¹ Figura original disponible en anexos.

* Mediana PFS (IC 95%): RYBREVANT® + LAZCLUZE™ 18,3 meses (16.6-23.7); Osimertinib 13 meses (12.2-16.4)
HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; PFS: Supervivencia Libre de Progresión (por sus siglas en inglés).

1. Cho BC, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2024;391(16):1486–1498.

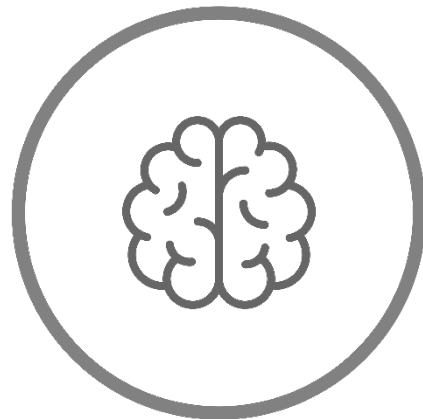
A. History of brain metastases



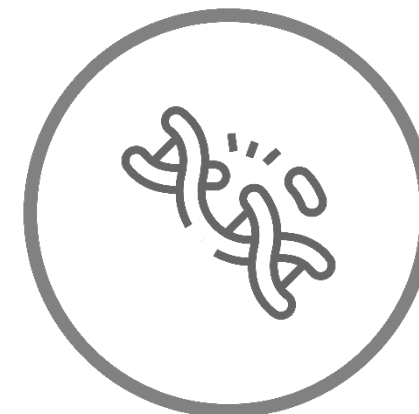
PFS en Subgrupos de alto riesgo

Metástasis hepática

Metástasis cerebral



Co-mutación TP53



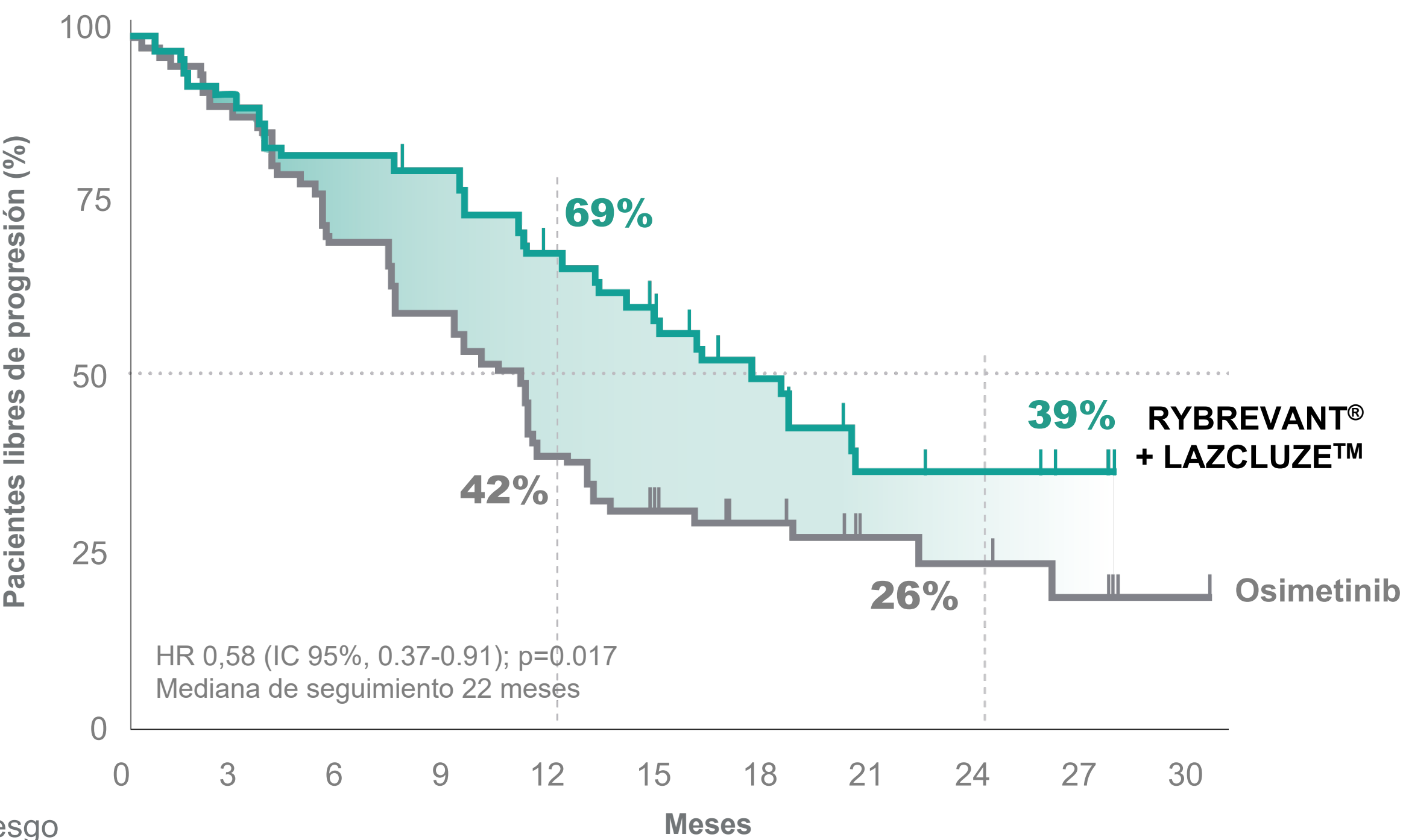
ctDNA detectable



Estudio MARIPOSA: PFS en Subgrupos de alto riesgo



Metástasis
hepática



	Nº en riesgo										
	Meses										
RYBREVANT® + LAZCLUZE™	64	53	49	47	38	30	23	9	5	3	0
Osimertinib	72	64	51	44	30	20	17	8	6	4	1

42%^{1*}

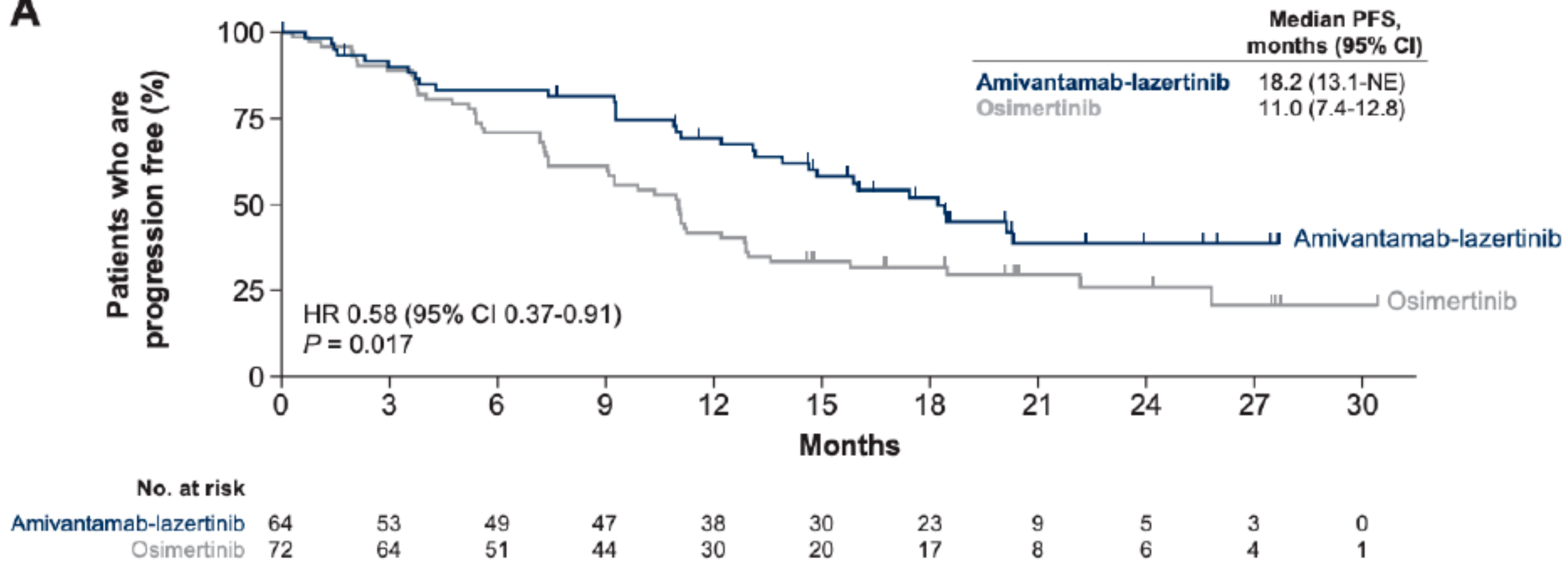
Reducción del riesgo de progresión o muerte con RYBREVANT® + LAZCLUZE™

Figura adaptada de Figura 4A de Felip E, et al. Ann Oncol 2024¹ .Figura original disponible en anexos

* Mediana PFS (IC 95%): RYBREVANT® + LAZCLUZE™ 18,2 meses (13.1-NE); Osimertinib 11 meses (7.4-12.8);
HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; NE: No Estimada; PFS: Supervivencia Libre de Progresión (por sus siglas en inglés).

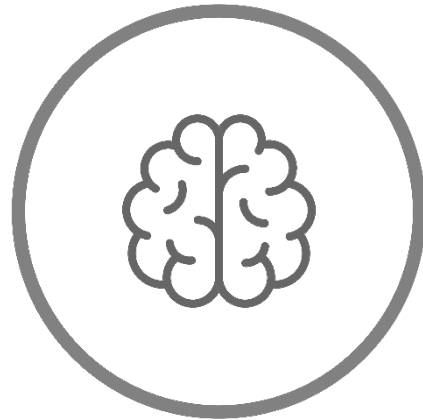
1. Felip E, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. Ann Oncol. 2024 Sep;35(9):805-816.

A

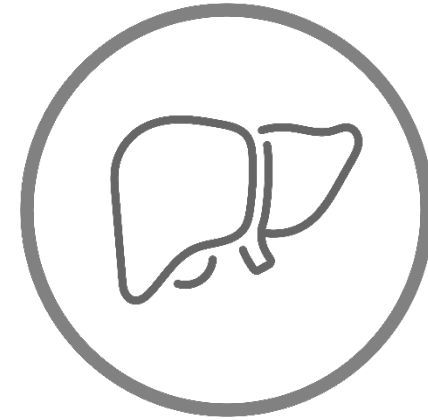


PFS en Subgrupos de alto riesgo

Metástasis cerebral



Metástasis hepática



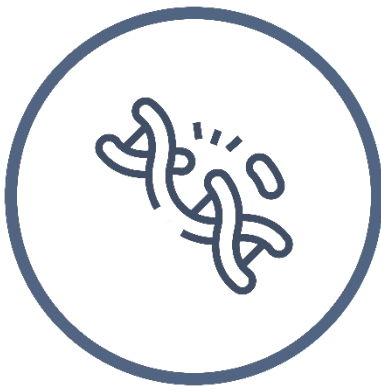
Co-mutación TP53



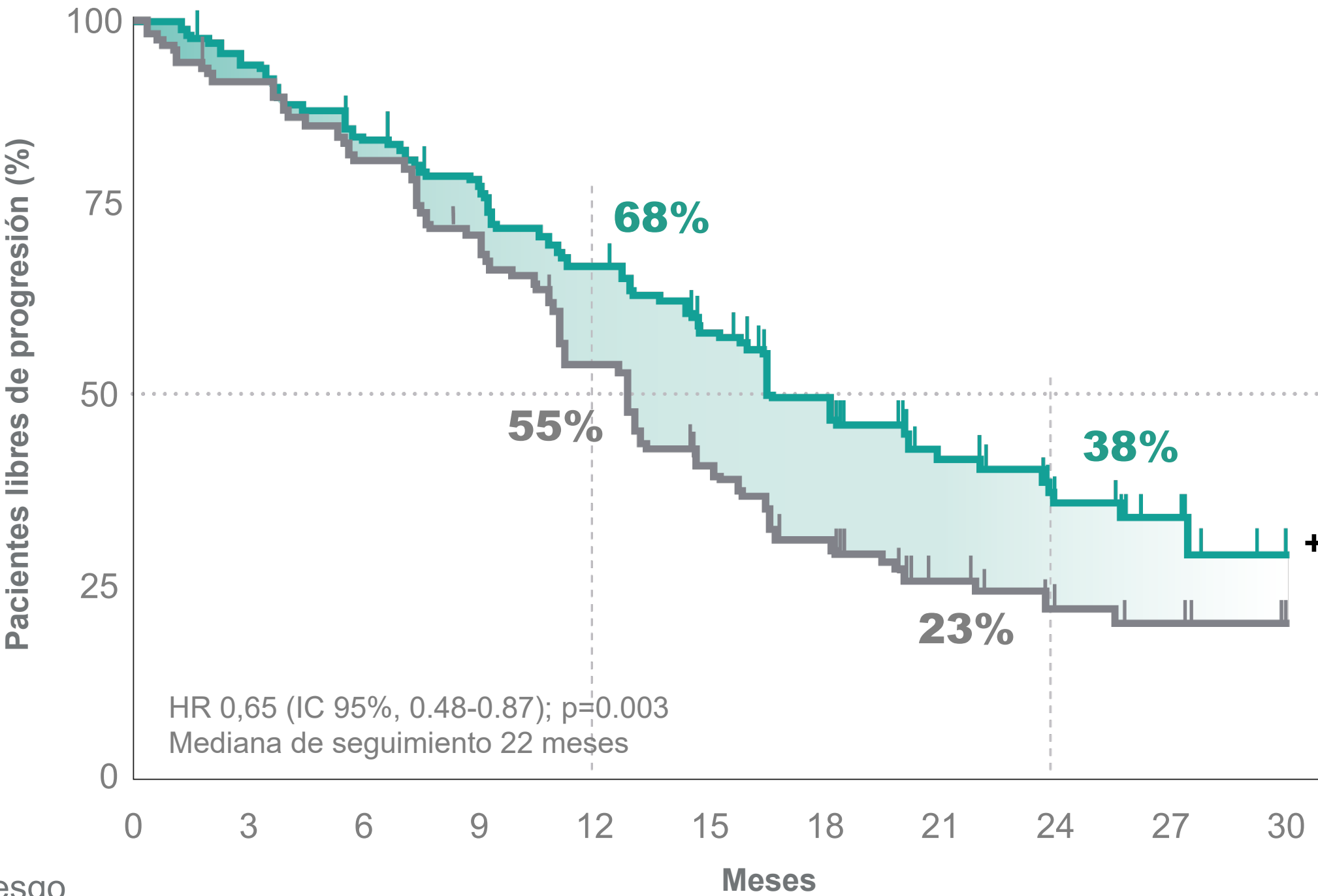
ctDNA detectable



Estudio MARIPOSA: PFS en Subgrupos de alto riesgo



Co-mutaciones
TP53



35%^{1*}

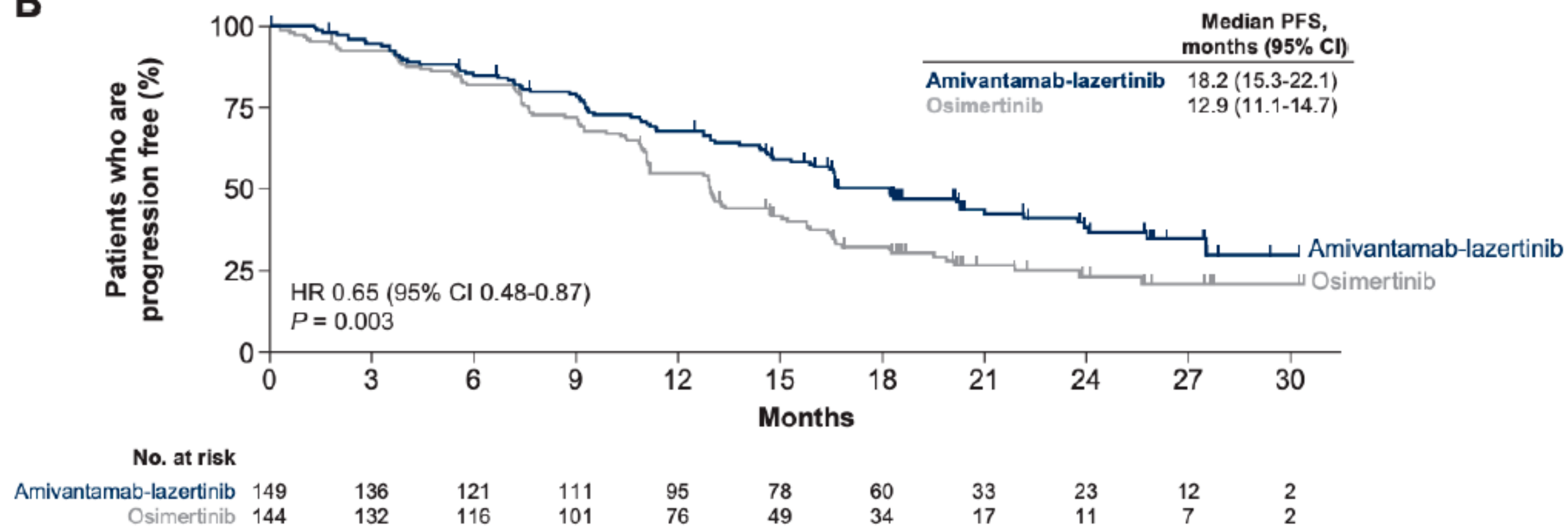
Reducción del riesgo de progresión o muerte con **RYBREVANT® + LAZCLUZE™**

	Nº en riesgo										
	Meses										
RYBREVANT® + LAZCLUZE™	149	136	121	111	95	78	60	33	23	12	2
Osimertinib	144	132	116	101	76	49	34	17	11	7	2

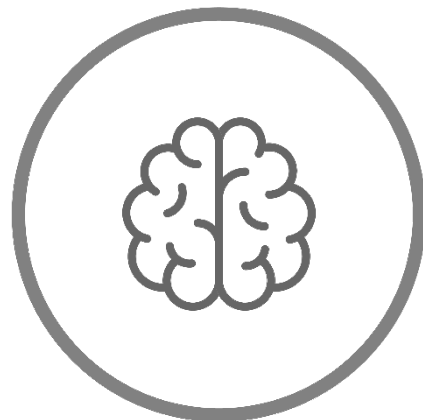
Figura adaptada de Figura 2B de Felip E, *et al.* Ann Oncol 2024¹ .Figura original disponible en anexos

* Mediana PFS (IC 95%): RYBREVANT® + LAZCLUZE™ 18,2 meses (15.3-22.1); Osimertinib 12.9 meses (11.1-14.7)
HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; PFS: Supervivencia Libre de Progresión (por sus siglas en inglés).

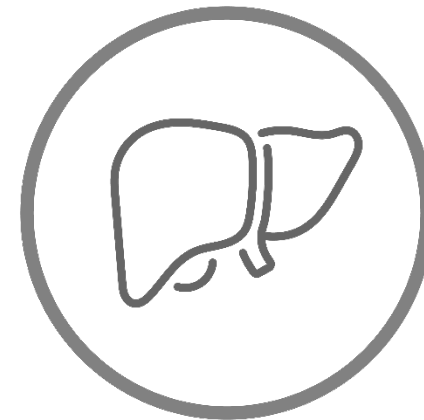
1. Felip E, *et al.* Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. Ann Oncol. 2024 Sep;35(9):805-816.

B

Metástasis cerebral



Metástasis hepática



Co-mutación TP53



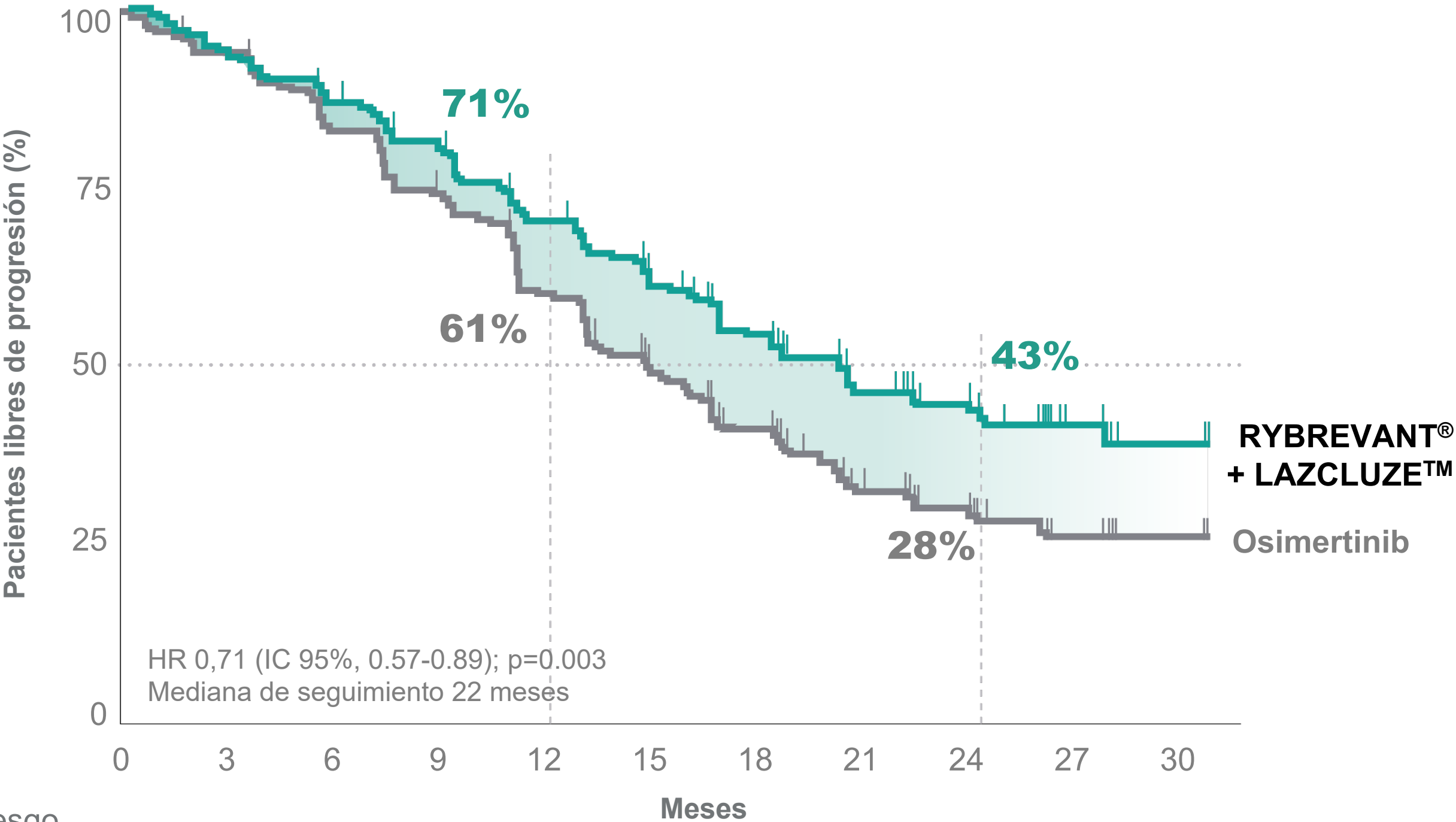
ctDNA detectable



Estudio MARIPOSA: PFS en Subgrupos de alto riesgo



ctDNA
detectable al
inicio



Nº en riesgo						Meses						
RYBREVANT® + LAZCLUZE™	266	240	216	198	174	142	113	63	41	25	6	
	Osimertinib	274	257	224	202	161	118	93	52	31	19	6

29%^{1*}

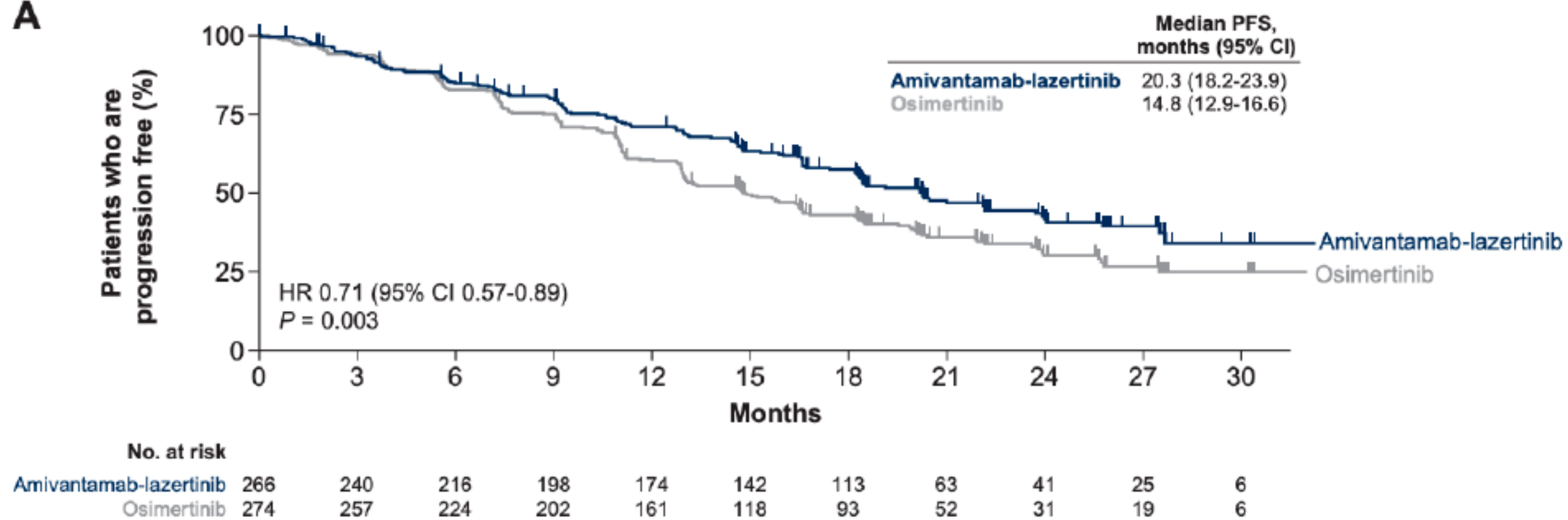
Reducción del riesgo de progresión o muerte con RYBREVANT® + LAZCLUZE™

Figura adaptada de Figura 2A de Felip E, et al. Ann Oncol 2024¹. Figura original disponible en anexos

* Mediana PFS (IC 95%): RYBREVANT® + LAZCLUZE™ 20.3 meses (18.2-23.9); Osimertinib 14,8 meses (12.9-16.6)
ctDNA: ADN tumoral circulante (por sus siglas en inglés); HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; PFS: Supervivencia Libre de Progresión (por sus siglas en inglés). PFS en Subgrupos de alto riesgo.

1. Felip E, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. Ann Oncol. 2024 Sep;35(9):805-816.

A



Estudio MARIPOSA: perfil de seguridad y manejo profiláctico

Seguridad: Toxicidad EEAs



En el conjunto de datos de **RYBREVANT®** (formulación intravenosa o subcutánea) en combinación con **LAZCLUZE™** (n=752) las reacciones adversas más frecuentes en todos los grados fueron^{1,2}

Erupción cutánea*	87%	Estomatitis*	43%	Estreñimiento	26%	Náuseas	24%
Toxicidad ungueal*	67%	Edema*	42%	Diarrea	26%	Prurito	23%
Hipoalbuminemia*	48%	Fatiga*	35%	Piel seca*	25%		
Hepatotoxicidad*	43%	Parestesia* ^a	29%	Disminución del apetito	24%		

Datos extraídos de la sección 4.8 de Ficha técnica de RYBREVANT® SC.

Se notificaron reacciones adversas graves en el 14% de los pacientes que recibieron **RYBREVANT®** subcutánea en combinación con **LAZCLUZE™**¹

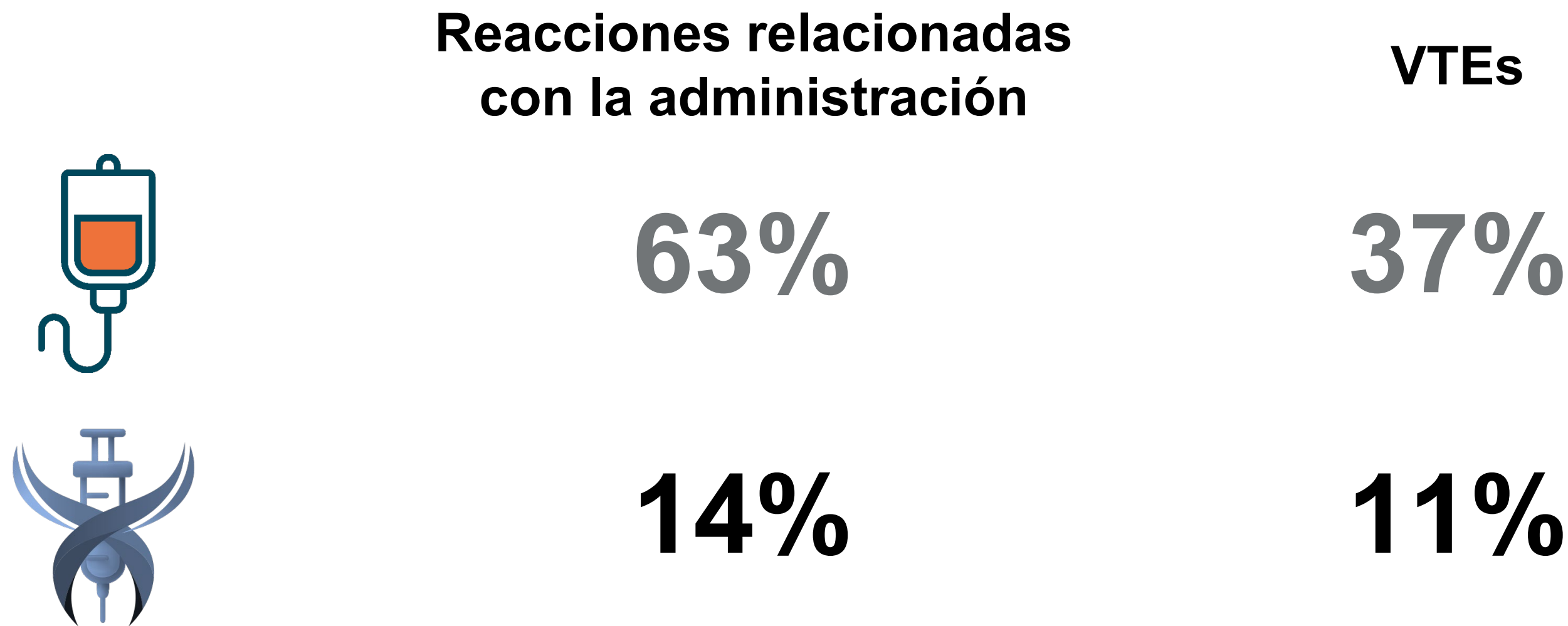
Para más información sobre el perfil de seguridad de RYBREVANT® y LAZCLUZE™ acceda a la sección 4.8 de la Ficha Técnica de RYBREVANT® y LAZCLUZE™.
^a *Término agrupado.¹ ^a Aplicable solo a LAZCLUZE™
ARR: Reacción adversa relacionada con la administración (por sus siglas en inglés); **EEAs:** Efectos Adversos; **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **MET:** transición epitelial mesenquimal (por sus siglas en inglés); **SC:** Subcutáneo; **TEAE:** Efectos adversos emergentes del tratamiento (por sus siglas en inglés); **VTE:** Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés); **SC:** subcutáneo.

1. Ficha técnica de RYBREVANT® 2. Ficha técnica de LAZCLUZE™

Seguridad: EEAs



Se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las formulaciones intravenosa y subcutánea de **RYBREVANT**[®] administradas en combinación con **LAZCLUZE**[™] en relación a las reacciones relacionadas con la administración y los VTE¹



Datos extraídos de sección 4.8 de Ficha técnica de RYBREVANT[®] SC.¹

Para más información sobre el perfil de seguridad de RYBREVANT[®] y LAZCLUZE[™] acceda a la sección 4.8 de la Ficha Técnica de RYBREVANT[®] y LAZCLUZE[™]. *Términos agrupados ^a. Frecuencia basada únicamente en los estudios con RYBREVANT[®] SC (PALOMA-2, cohortes 1 y 6 [N=125], y el brazo subcutáneo de PALOMA-3 [N=206]). ^b. Las reacciones relacionadas con la administración son signos y síntomas sistémicos asociados a la administración subcutánea de RYBREVANT[®].

ARRs: Reacciones adversas relacionadas con la administración (por sus siglas en inglés); **VTE:** Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés); **SC:** subcutáneo

1. Ficha técnica de RYBREVANT[®] SC.

Seguridad: Discontinuación por EEAs



Los EEAs más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento con **RYBREVANT®** fueron:^{1,2*}



ERUPCIÓN CUTÁNEA
(0,7%)



IRRs
(4,5%)



TOXICIDAD UNGUEAL
(3,6%)



VTEs
(2,9%)

*Los datos reflejan la exposición a RYBREVANT® en combinación con LAZCLUZE™ en 421 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. La mediana de exposición al tratamiento del estudio en el grupo de combinación de RYBREVANT® y LAZCLUZE™ fue de 18,5 meses (intervalo: 0,2-31,4).^{2,3}
CPNM: Cáncer de Pulmón No Microcítico; **EEAs:** Efectos Adversos; **IRR:** Reacción adversa relacionada con la infusión (por sus siglas en inglés); **VTE:** Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés).

1. Ficha técnica de RYBREVANT® SC 2. Ficha técnica de LAZCLUZE™

Seguridad: Aparición EAs

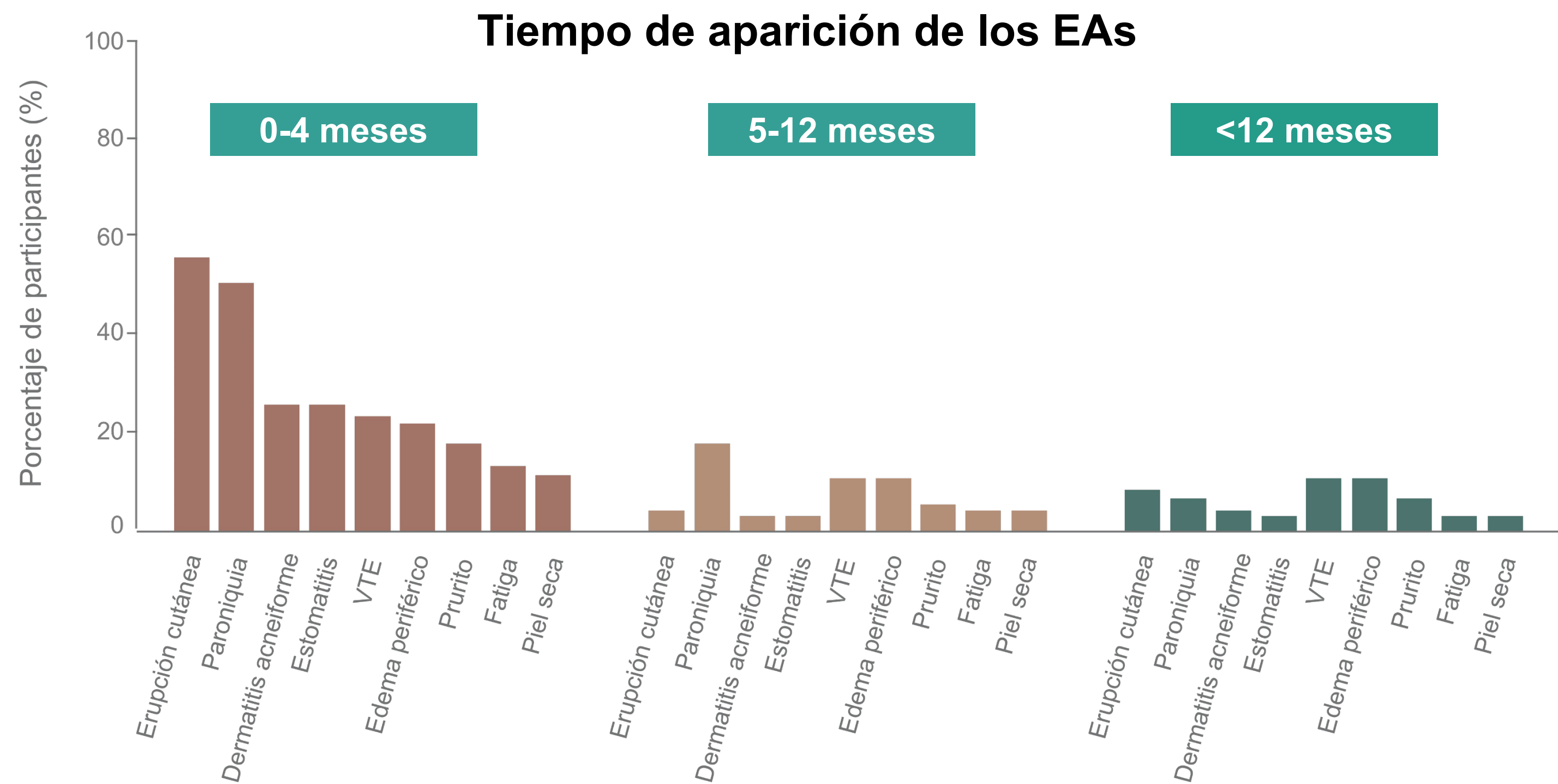
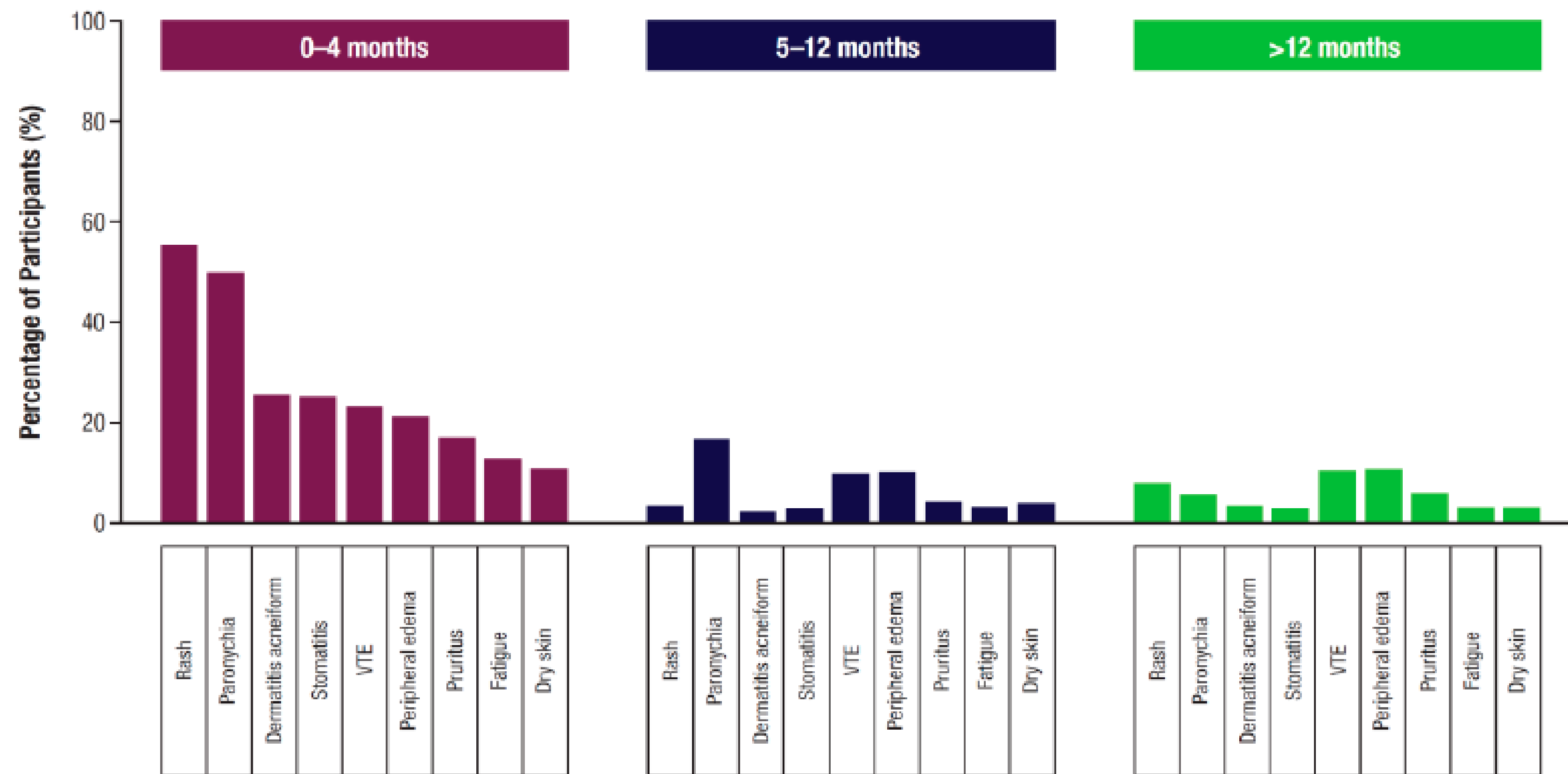


Figura adaptada de Figura S8 de Yang JCH, *et al.* NEJM 2025.Suppl Appendix. ¹ .Figura original disponible en anexos

La mayoría de los EAs de aparición temprana con **RYBREVANT® + LAZCLUZE™** se produjeron en los **primeros 4 meses**^{1*}

* El seguimiento a largo plazo no mostró nuevas señales de seguridad.
EAs: Efectos Adversos; VTE: Tromboembolismo venoso (Por sus siglas en inglés).

1. Yang JCH, *et al.* Overall Survival with Amivantamab–Lazertinib in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. NEJM 2025. Suppl Appendix

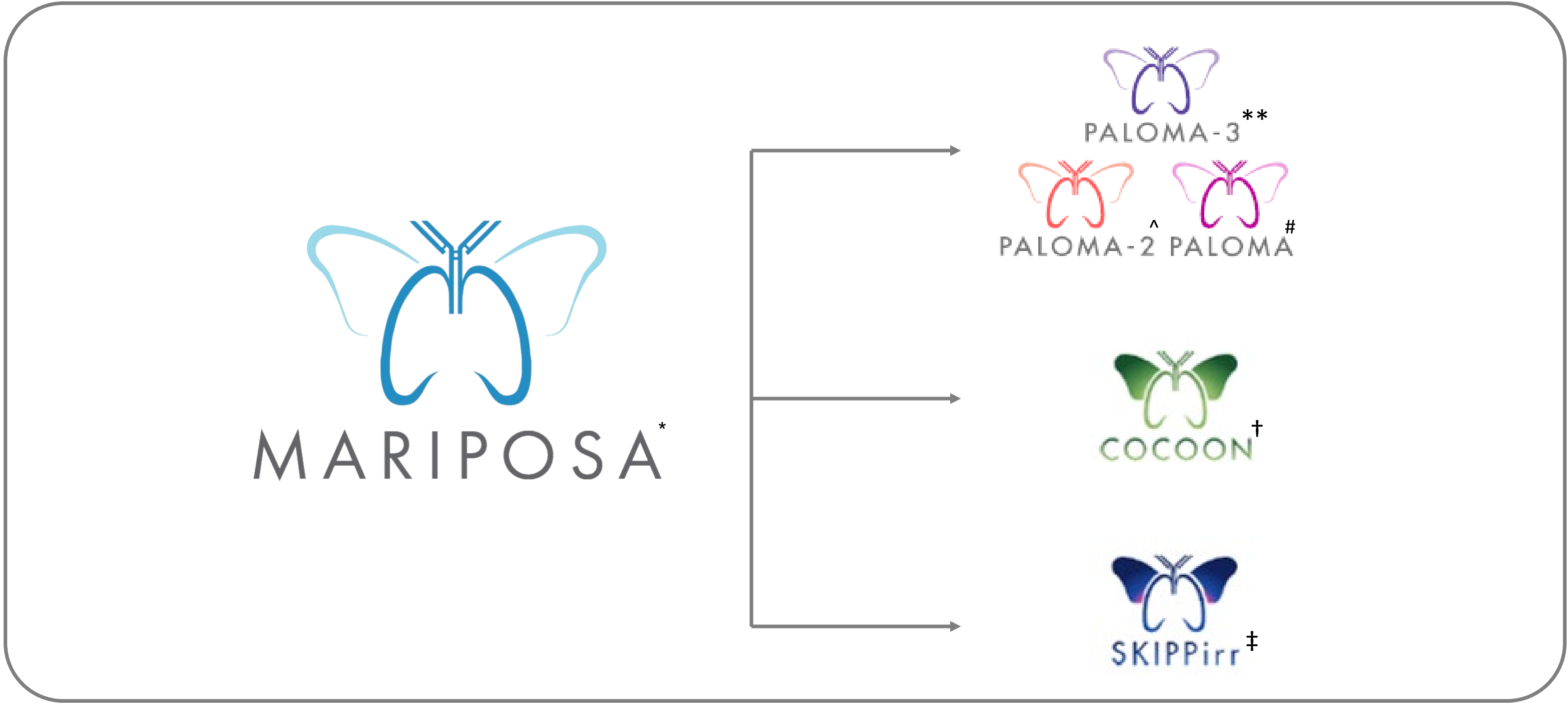


Manejo profiláctico de los EAs

EAs: efectos adversos

1. Cho BC, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2024;391(16):1486–1498 2. Alexander M, et al. Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer: Patient satisfaction and resource utilization results from the PALOMA-3 study. European Journal of Cancer 227 (2025) 115624 3. Lim SM, et al. First-Line Subcutaneous Amivantamab Plus Chemotherapy in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Advanced NSCLC: Results From PALOMA-2. Presented at WCLC 2025, September 2025. 4. Krebs M, et al. Subcutaneous delivery of amivantamab in patients with advanced solid malignancies: PALOMA, an open-label, multicenter, dose escalation phase 1b study. Journal of Clinical Oncology. 2021 5. Cho BC, Li W, Spira AI, et al. Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in *EGFR*-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. J Thorac Oncol. 2025. 6. Spira A, et al. Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab—Results From SKIPPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report. Journal of Thoracic Oncology. 2025

Manejo proactivo de los EAs



^{*}Estudio de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del *EGFR* o mutaciones de sustitución del exón 21 L858R que evalúa la eficacia y seguridad de RYBREVANT® + LAZCLUZE™ frente a Osimertinib.¹ ^{**}Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto y controlado (N=418), que evalúa la satisfacción del paciente y la utilización de recursos médicos al comparar amivantamab subcutáneo frente a amivantamab intravenoso, ambos combinados con lazertinib, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) avanzado o metastásico con mutaciones comunes de *EGFR* (Ex19del o L858R) que habían progresado tras osimertinib y quimioterapia basada en platino.² [^]Estudio fase 2, abierto, multicéntrico, de cohortes paralelas, que evalúa la eficacia, seguridad y farmacocinética (PK) de amivantamab subcutáneo ± lazertinib ± quimioterapia en CPNM *EGFR*-mutado avanzado/metastásico en adultos con *EGFR* Ex19del o L858R.³ [#] Estudio fase 1b , de escalada de dosis, que evalúa amivantamab por vía subcutánea (SC) en pacientes con tumores sólidos avanzados que pueden beneficiarse de una terapia dirigida a *EGFR* o MET.⁴ [†] Ensayo fase 2, multicéntrico, abierto, aleatorizado 1:1 que compara manejo dermatológico intensivo (COCOON DM) vs estándar (SOC DM) en pacientes con NSCLC avanzado/metastásico *EGFR*-mutado tratados con amivantamab IV + lazertinib oral en primera línea.⁵ [‡] Ensayo fase 2, multicéntrico, con diseño de Simon en dos etapas y etapa de expansión, para evaluar estrategias profilácticas frente a reacciones relacionadas con la infusión (IRR) de amivantamab IV.⁶

Eas: efectos adversos; **CPNM:** Cáncer de Pulmón No Microcítico; **DM:** Tratamiento dermatológico (por sus siglas en inglés); **EGFR:** Receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **IV:** Intravenoso; **MET:** Transición epitelial mesenquimal (por sus siglas en inglés); **SOC:** Tratamiento estándar (por sus siglas en inglés).

1. Cho BC, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2024;391(16):1486–1498 2. Alexander M, et al. Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer: Patient satisfaction and resource utilization results from the PALOMA-3 study. European Journal of Cancer 227 (2025) 115624 3. Lim SM, et al. First-Line Subcutaneous Amivantamab Plus Chemotherapy in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Advanced NSCLC: Results From PALOMA-2. Presented at WCLC 2025, September 2025. 4. Krebs M, et al. Subcutaneous delivery of amivantamab in patients with advanced solid malignancies: PALOMA, an open-label, multicenter, dose escalation phase 1b study. Journal of Clinical Oncology. 2021 5. Cho BC, Li W, Spira AI, et al. Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in *EGFR*-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. J Thorac Oncol. 2025. 6. Spira A, et al. Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab—Results From SKIPPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report. Journal of Thoracic Oncology. 2025

Manejo profiláctico: Estudio COCOON



Prevención de EEAs dermatológicos moderados a graves relacionados con el *EGFR*¹

COCOON DM

RYBREVANT® + LAZCLUZE™
+ tratamiento en COCOON:

Tratamiento profiláctico



Doxiciclina o minociclina oral
durante 12 semanas
Seguido de loción tópica de clindamicina en el cuero cabelludo



Clorhexidina en las uñas



Hidratante a base de ceramida
en el cuerpo y la cara

SOC DM

RYBREVANT® + LAZCLUZE™
+ tratamiento estándar:

Tratamiento profiláctico



Profilaxis cutánea general

Tratamiento reactivo



Corticoides tópicos



Antibióticos sistémicos

Figura elaborada a partir de de Cho BC, *et al.* J Thorac Oncol. 2025

El estudio COCOON es un ensayo fase 2, multicéntrico, abierto, aleatorizado 1:1 que compara manejo dermatológico intensivo (COCOON DM) vs estándar (SOC DM) en pacientes con CPNM avanzado/metastásico *EGFR*-mutado tratados con amivantamab IV + lazertinib oral en primera línea.¹
CPNM: Cáncer de Pulmón No Microcítico; DM: Tratamiento dermatológico (por sus siglas en inglés); EEAs: Efectos Adversos; EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); IV: Intravenoso; SOC: Estándar de tratamiento (por sus siglas en inglés).

1. Cho BC, Li W, Spira AI, *et al.* Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in *EGFR*-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. J Thorac Oncol. 2025

Manejo profiláctico: Estudio COCOON



COCOON DM demostró una **reducción significativa** en el **criterio de valoración principal** en comparación con SOC DM (42% vs 75%)¹

Incidencia de DAE de ≥2 grado en las primeras 12 semanas tras el inicio del tratamiento de Rybrevant® y Lazcluze™

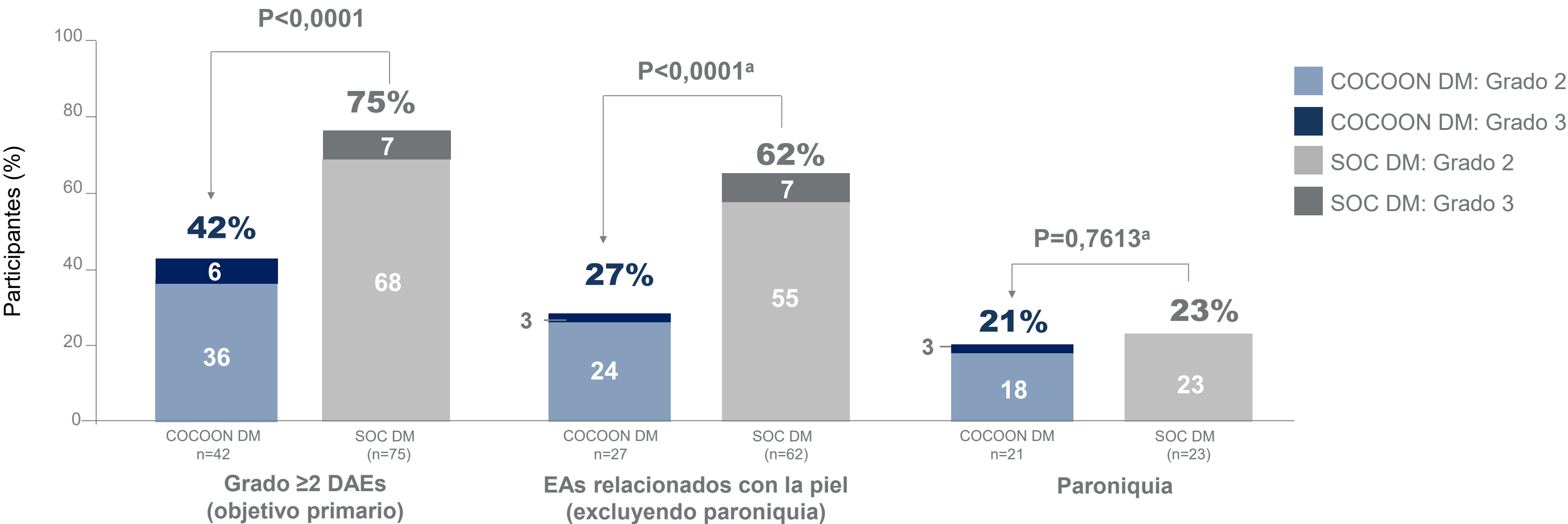
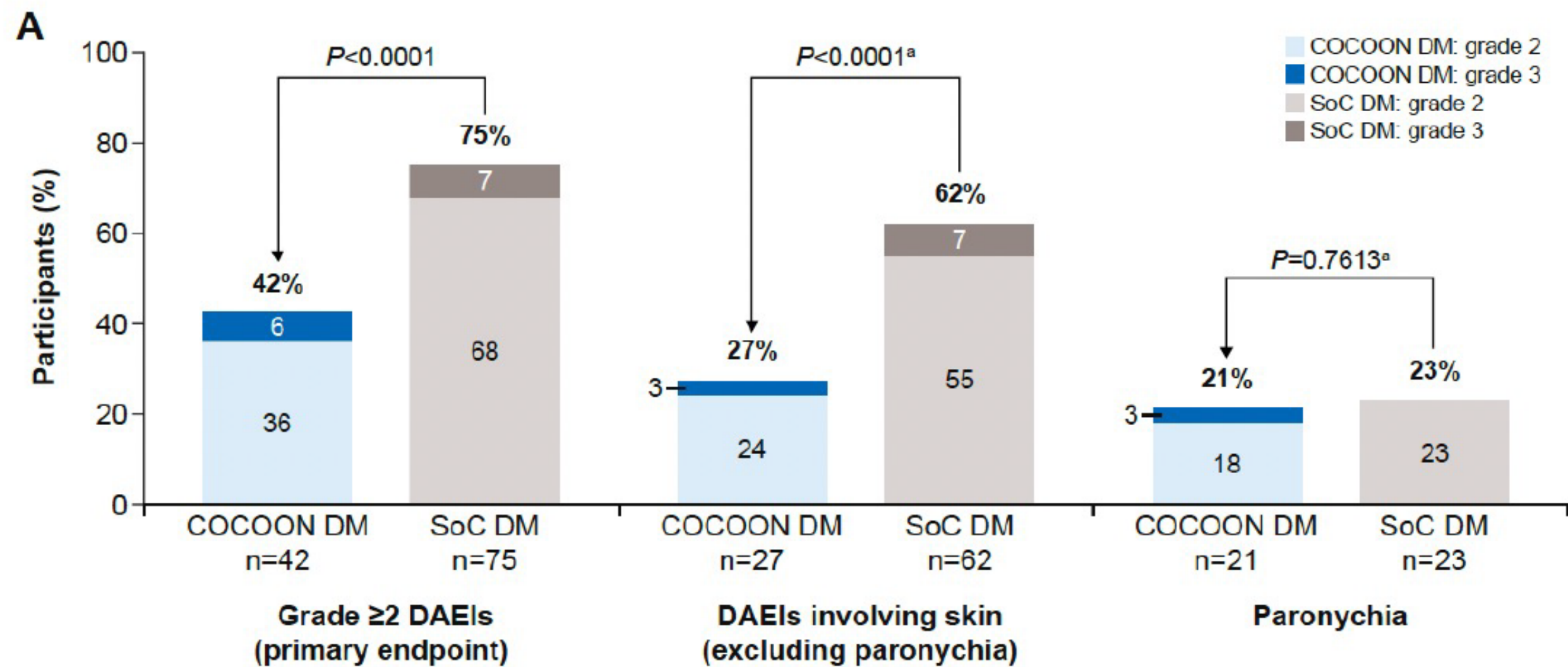


Figura adaptada de Figura 2A de Cho BC, *et al.* J Thorac Oncol.2025 ¹.Incidencia de DAE de grado 2 o superior en las primeras 12 Semanas tras el inicio del tratamiento de amivantamab con lazertinib (objetivo primario), DAEs relacionadas con la piel excluyendo paroniquia y paroniquia. Figura original disponible en anexos.

El estudio **COCOON** es un ensayo fase 2, multicéntrico, abierto, aleatorizado 1:1 que compara manejo dermatológico intensivo (COCOON DM) vs estándar (SOC DM) en pacientes con CPNM avanzado/metastásico *EGFR*-mutado tratados con amivantamab IV + lazertinib oral en primera línea.¹
CPNM: Cáncer de Pulmón No Microcítico; **DM:** Tratamiento dermatológico (por sus siglas en inglés); **EEAAs:** Efectos Adversos; **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **IV:** Intravenoso; **SOC:** Estándar de tratamiento (por sus siglas en inglés).

1. Cho BC, Li W, Spira AI, *et al.* Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in *EGFR*-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. J Thorac Oncol. 2025



Manejo profiláctico: Estudio COCOON

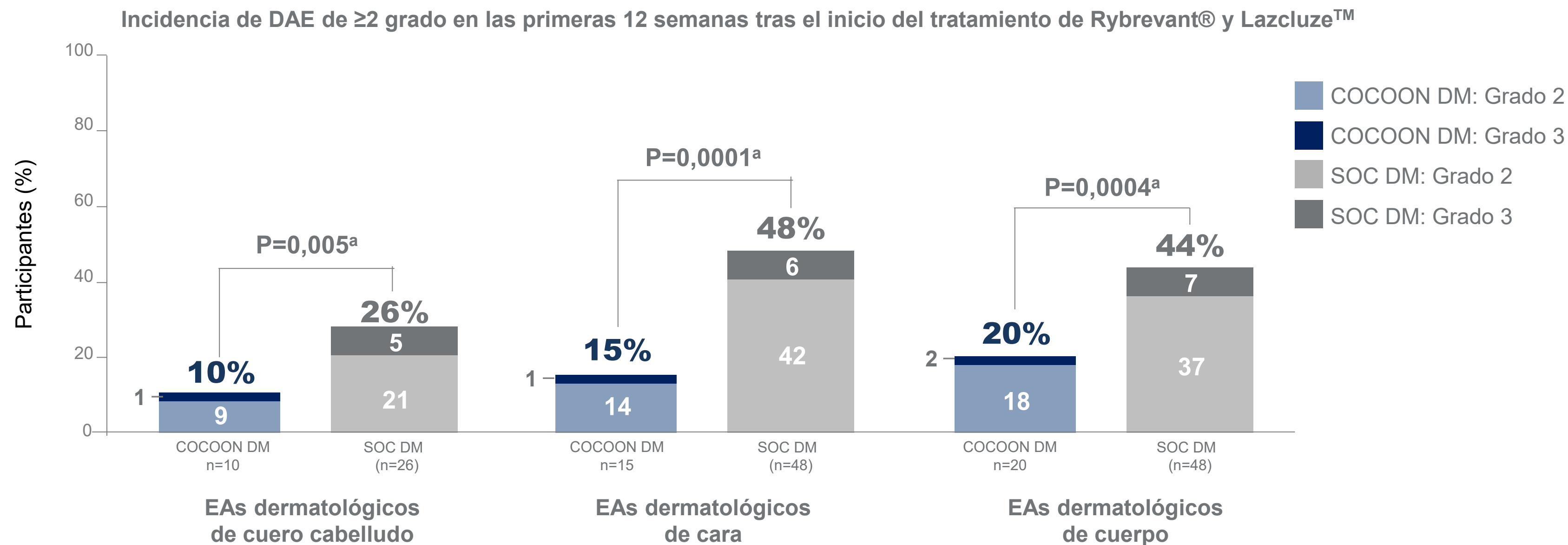
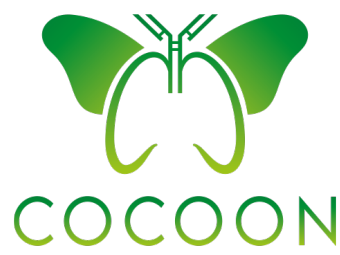
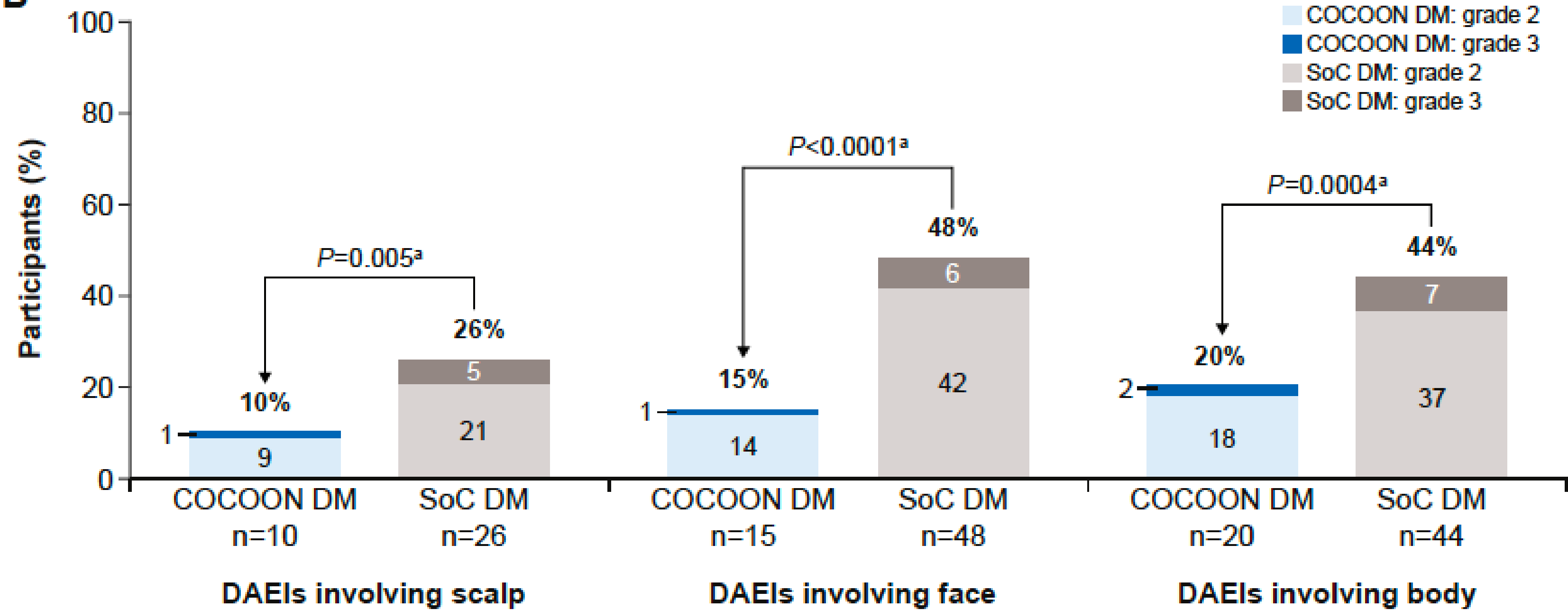


Figura adaptada de Figura 2B de Cho BC, *et al.* J Thorac Oncol.2025 1. Incidencia de DAE de grado 2 o superior en las primeras 12 Semanas tras el inicio del tratamiento de amivantamab con lazertinib (objetivo primario) relacionadas con la piel incluyendo la localización (B). Figura original disponible en anexos.

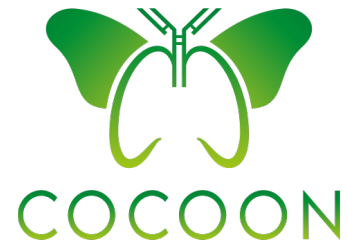
El estudio **COCOON** es un ensayo fase 2, multicéntrico, abierto, aleatorizado 1:1 que compara manejo dermatológico intensivo (COCOON DM) vs estándar (SOC DM) en pacientes con CPNM avanzado/metastásico *EGFR*-mutado tratados con amivantamab IV + lazertinib oral en primera línea.¹

CPNM: Cáncer de Pulmón No Microcítico; **DM:** Tratamiento dermatológico (por sus siglas en inglés); **DAE:** efectos adversos dermatológicos (por sus siglas en inglés); **EAs:** Efectos Adversos; **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **IV:** Intravenoso; **SOC:** Estándar de tratamiento (por sus siglas en inglés).

1. Cho BC, Li W, Spira AI, *et al.* Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in *EGFR*-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. J Thorac Oncol. 2025

B

Manejo profiláctico: Estudio COCOON



El régimen profiláctico **COCOON DM**, con fármacos ampliamente disponibles y fáciles de usar, **redujo significativamente la incidencia y la gravedad de los EA** dermatológicos con **RYBREVANT[®] + LAZCLUZETM1**

DM: Tratamiento dermatológico (por sus siglas en inglés); **EA:** Efectos Adversos;

1. Cho BC, Li W, Spira AI, *et al.* Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in *EGFR*-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. J Thorac Oncol. 2025

Manejo profiláctico: Estudio SKIPPIrr

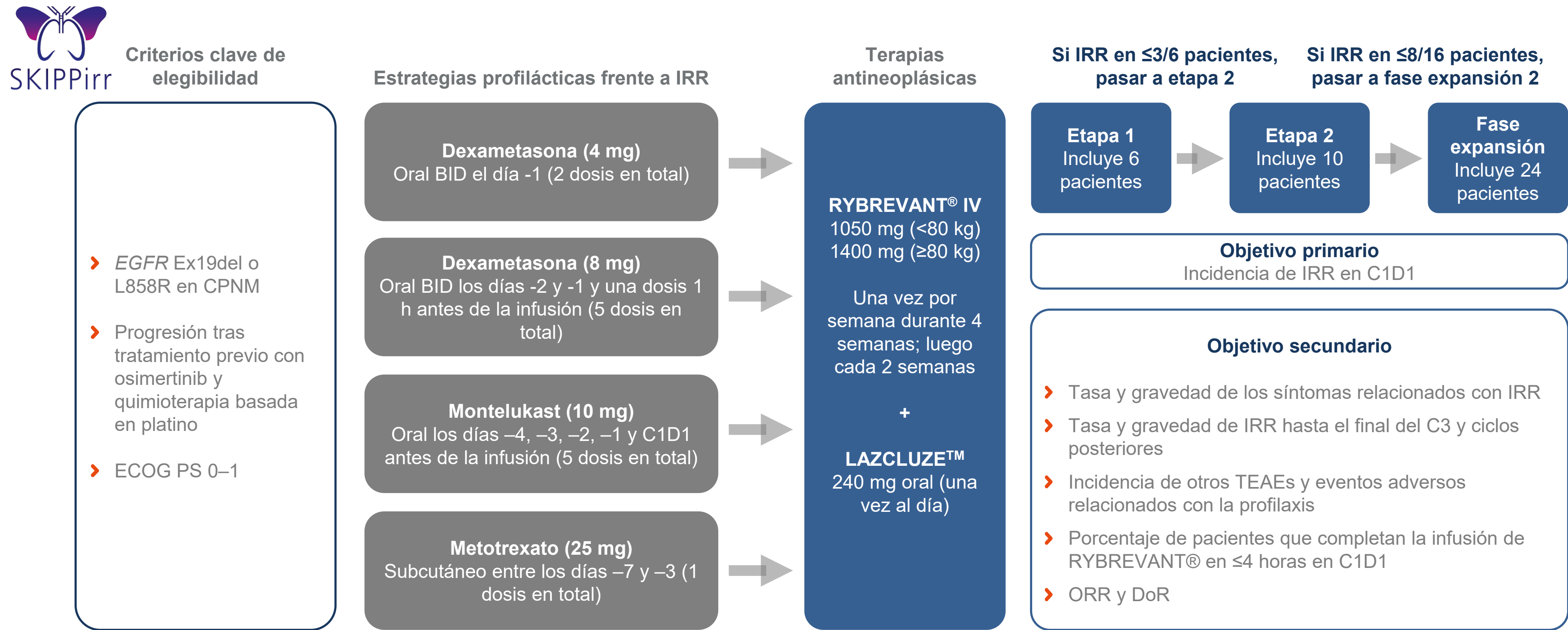


Figura elaborada a partir de Spira A, et al. Journal of Thoracic Oncology. 2025.

El estudio de fase 2 **SKIPPIrr** incluyó a 68 participantes con CPNM avanzado con mutación del *EGFR* (deleción del exón 19 o exón 21 L858R) tras progresión con osimertinib y quimioterapia basada en platino que recibieron amivantamab intravenoso más lazertinib oral, un TKI de tercera generación. Con el objetivo de mitigar las IRR, se evaluaron cuatro enfoques profilácticos independientes utilizando el diseño en dos fases de Simon, con una fase de expansión si una cohorte superaba ambas fases: dexametasona oral 4 mg dos veces al día administrada en el ciclo (C) 1 día (D) -1 (dos dosis); dexametasona oral 8 mg dos veces al día administrada en el C1D-2, C1D-1 y la mañana del C1D1 (cinco dosis); montelukast oral 10 mg una vez al día administrado en el C1D-4, C1D-3, C1D-2, C1D-1 y C1D1 (cinco dosis); metotrexato subcutáneo 25 mg (una dosis) administrado en cualquier momento entre el C1D-7 y el C1D-3. El criterio de valoración principal fue la incidencia de IRR C1D1.¹

BID: Dos veces al día (por sus siglas en inglés); **C:** Ciclo; **CPNM:** Cáncer de Pulmón No microcítico; **D:** Día; **DoR:** Duración de la Respuesta (por sus siglas en inglés); **ECOG PS:** Escala de Estado de Desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (por sus siglas en inglés); **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **IRR:** Reacción adversa relacionada con la perfusión (por sus siglas en inglés); **ORR:** Tasa de respuesta objetiva (por sus siglas en inglés); **TEAEs:** Eventos adversos emergentes del tratamiento (por sus siglas en inglés); **TKI:** Inhibidor de la tirosina quinasa (por sus siglas en inglés).

1. Spira A, et al. Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab—Results From SKIPPIrr, a Phase 2 Study: A Brief Report. Journal of Thoracic Oncology. 2025.

Seguridad: Estudio SKIPPIrr



Añadir **dexametasona 8mg** dos veces al día a las medidas estándar de prevención de IRR, redujo de forma eficaz en aproximadamente 3 veces la tasa de IRR en la primera perfusión de **RYBREVANT®** en comparación con los datos históricos¹

Incidencias de IRR

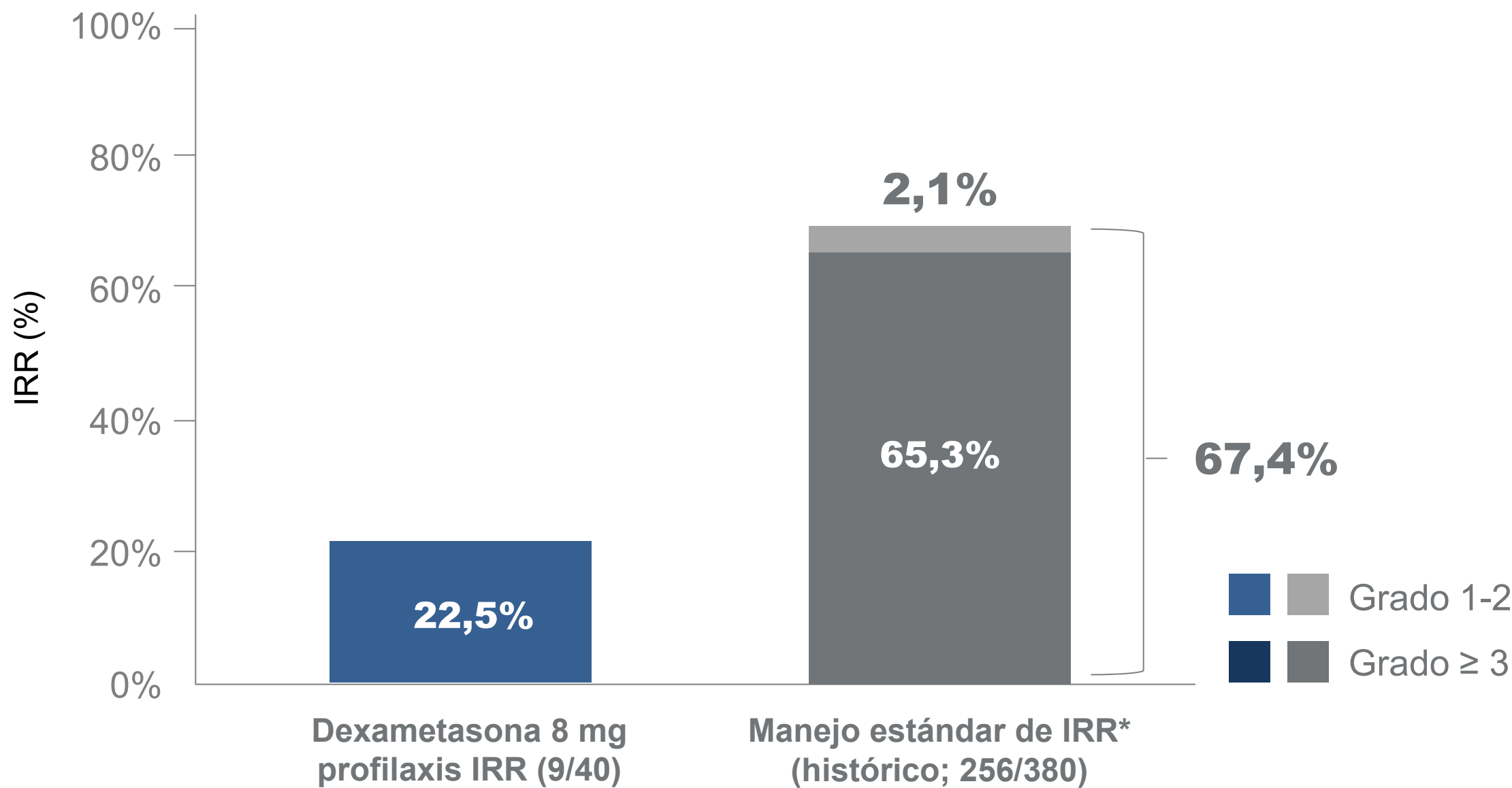


Figura adaptada de Figura 1A de Spira A, *et al.* J Thorac Oncol.2024 ¹. Figura original disponible en anexos.

*Incluye las IRR de 380 participantes tratados en el RP2D en el estudio CHRYSALIS sobre la base de un corte de datos del 30 de marzo de 2021 para todo el periodo de estudio. La mayoría de las IRR (98,4%) se produjeron en el C1D1, con una tasa de IRR del 66,3%, de las cuales el 1,8% fueron de grado 3 o superior.

El estudio de fase 2 **SKIPPIrr** incluyó a 68 participantes con CPNM avanzado con mutación del *EGFR* (deleción del exón 19 o exón 21 L858R) tras progresión con osimertinib y quimioterapia basada en platino que recibieron amivantamab intravenoso más lazertinib oral, un TKI de tercera generación. Con el objetivo de mitigar las IRR, se evaluaron cuatro enfoques profilácticos independientes utilizando el diseño en dos fases de Simon, con una fase de expansión si una cohorte superaba ambas fases: dexametasona oral 4 mg dos veces al día administrada en el ciclo (C) 1 día (D) -1 (dos dosis); dexametasona oral 8 mg dos veces al día administrada en el C1D-2, C1D-1 y la mañana del C1D1 (cinco dosis); montelukast oral 10 mg una vez al día administrado en el C1D-4, C1D-3, C1D-2, C1D-1 y C1D1 (cinco dosis); metotrexato subcutáneo 25 mg (una dosis) administrado en cualquier momento entre el C1D-7 y el C1D-3. El criterio de valoración principal fue la incidencia de IRR C1D1.¹

C: Ciclo; **CPNM:** Cáncer de Pulmón No microcítico; **D:** Día; **IRR:** Reacción adversa relacionada con la perfusión (por sus siglas en inglés); **TKI:** Inhibidor de la tirosina quinasa (por sus siglas en inglés).

1. Spira A, *et al.* Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab—Results From SKIPPIrr, a Phase 2 Study: A Brief Report. Journal of Thoracic Oncology. 2025.

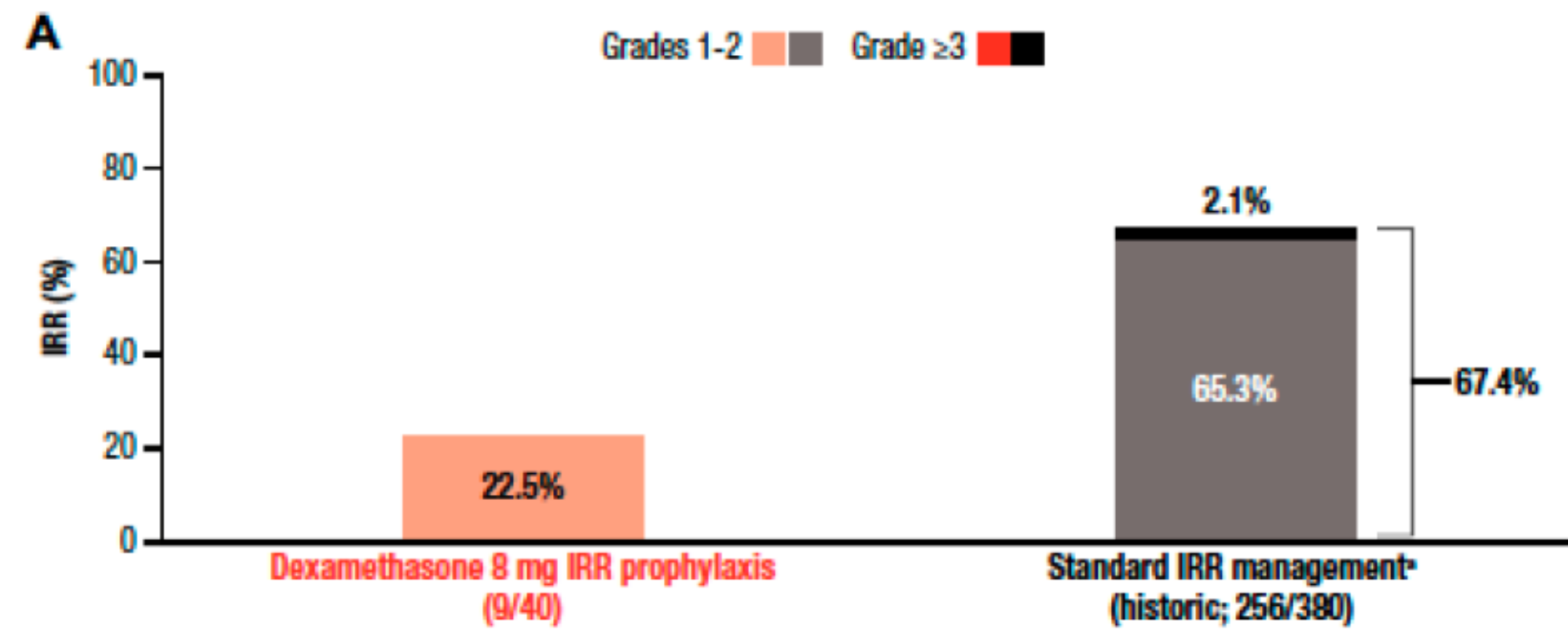


Figure 1. Incidence of (A) IRRs and (B) IRR-related Symptoms on C1D1. Clinical cutoff: C1D2. Participants from historical data in the standard IRR management group received standard premedications (antihistamines, antipyretics, and glucocorticoids). ^aIncludes IRRs from 380 participants treated at the RP2D in the CHRYSALIS study on the basis of a March 30, 2021, data cutoff for the entire study period. Most (98.4%) IRRs occurred on C1D1 with an IRR rate of 66.3%, of which 1.8% were grade 3 or higher. ^bIRR symptoms on C1D1 with IV amivantamab monotherapy are reported in the 380 participants treated at the RP2D in the CHRYSALIS study on the basis of a March 30, 2021, data cutoff. C, Cycle; D, Day; IRR, infusion-related reaction; RP2D, recommended phase 2 dose.

Seguridad: Estudio SKIPPirr



El uso de **dexametasona 8 mg dos veces al día** con la profilaxis estándar de las IRR supuso **un menor número de síntomas relacionados con la IRR en el C1D1¹**

Síntomas relacionados con las IRRs

- Escalofríos
- Disnea
- Náuseas
- Enrojecimiento
- Dolor de pecho
- Vómitos
- Pirexia
- Tos
- Hipotensión
- Hipertensión
- Hipoxia
- Disminución saturación de oxígeno
- Prurito
- Taquicardia sinusal
- Taquicardia
- Mareos
- Erupción cutánea
- Sofocos
- Dolor de espalda
- Eritema
- Malestar general
- Dolor de pecho
- Edema facial
- Hipoestesia
- Sensación de ahogo

Dexametasona 8 mg profilaxis IRR Manejo estándar IRR

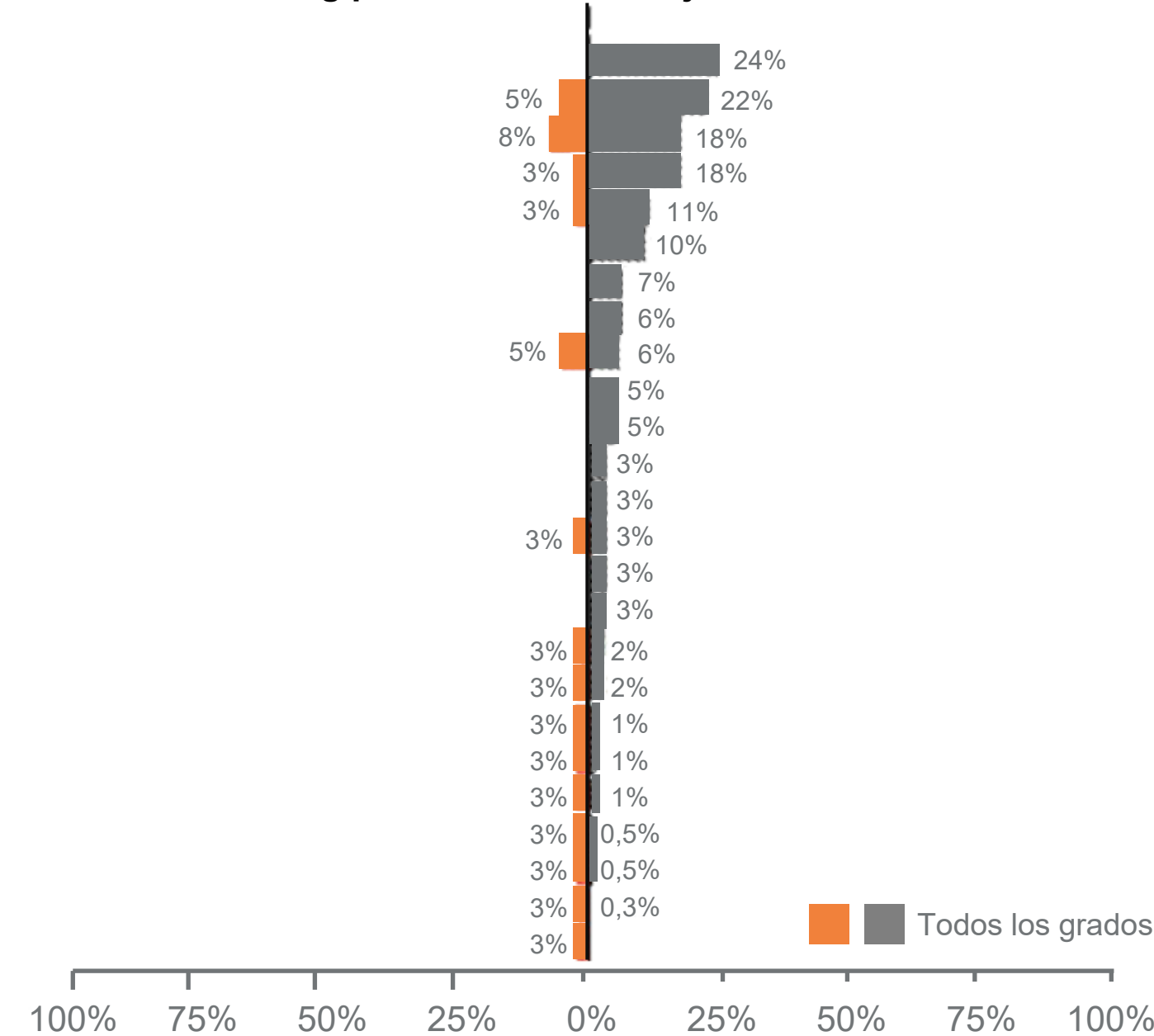


Figura adaptada de Figura 1B de Spira A, *et al.* J Thorac Oncol.2024 ¹. Figura original disponible en anexos.

El estudio de fase 2 **SKIPPirr** incluyó a 68 participantes con CPNM avanzado con mutación del *EGFR* (deleción del exón 19 o exón 21 L858R) tras progresión con osimertinib y quimioterapia basada en platino que recibieron amivantamab intravenoso más lazertinib oral, un TKI de tercera generación. Con el objetivo de mitigar las IRR, se evaluaron cuatro enfoques profilácticos independientes utilizando el diseño en dos fases de Simon, con una fase de expansión si una cohorte superaba ambas fases: dexametasona oral 4 mg dos veces al día administrada en el ciclo (C) 1 día (D) -1 (dos dosis); dexametasona oral 8 mg dos veces al día administrada en el C1D-2, C1D-1 y la mañana del C1D1 (cinco dosis); montelukast oral 10 mg una vez al día administrado en el C1D-4, C1D-3, C1D-2, C1D-1 y C1D1 (cinco dosis); metotrexato subcutáneo 25 mg (una dosis) administrado en cualquier momento entre el C1D-7 y el C1D-3. El criterio de valoración principal fue la incidencia de IRR C1D1.¹

C: Ciclo; CPNM: Cáncer de Pulmón No microcítico; D: Día; IRR: Reacción adversa relacionada con la perfusión (por sus siglas en inglés); TKI: Inhibidor de la tirosina quinasa (por sus siglas en inglés).

1. Spira A, *et al.* Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab—Results From SKIPPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report. Journal of Thoracic Oncology. 2025.

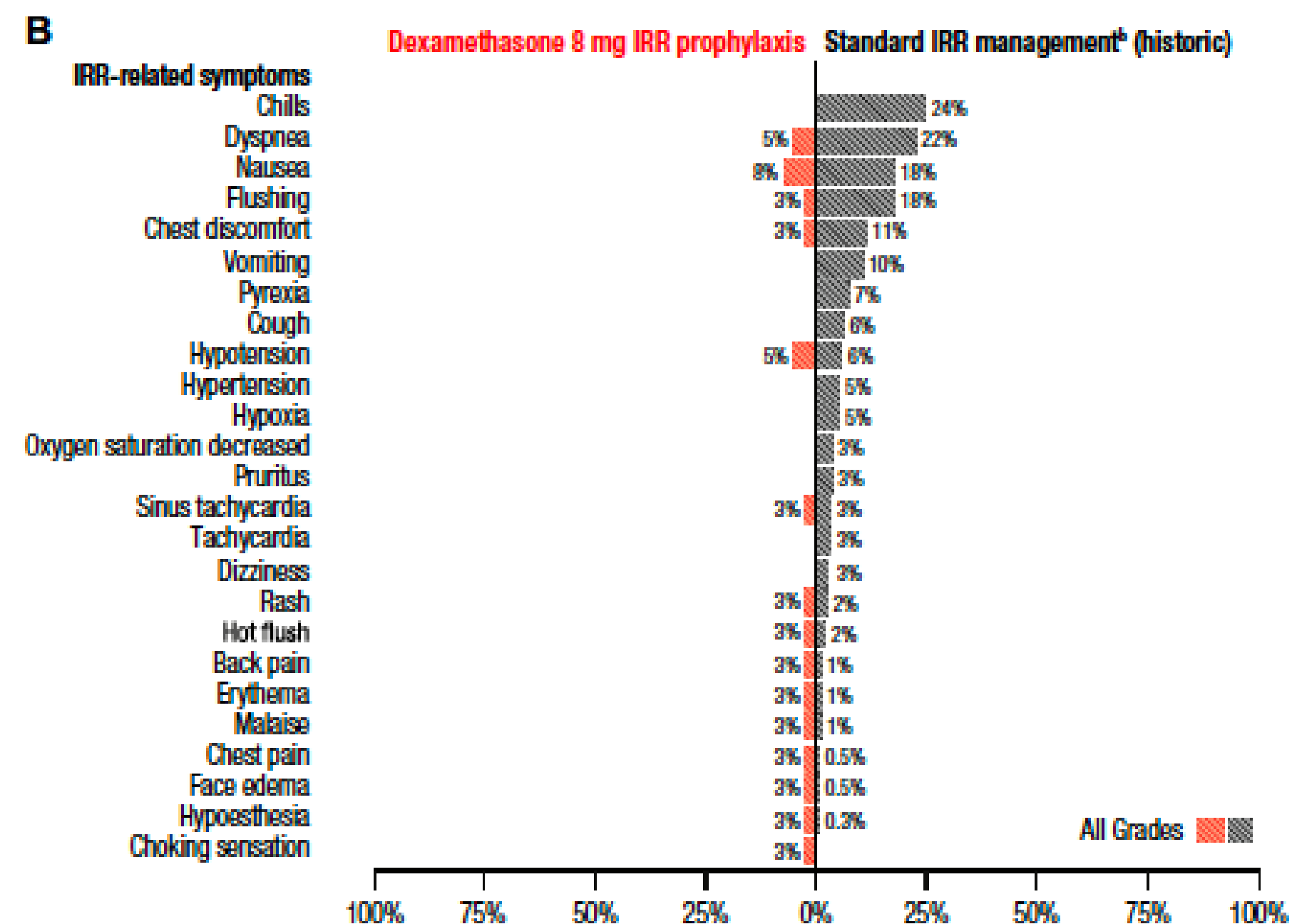
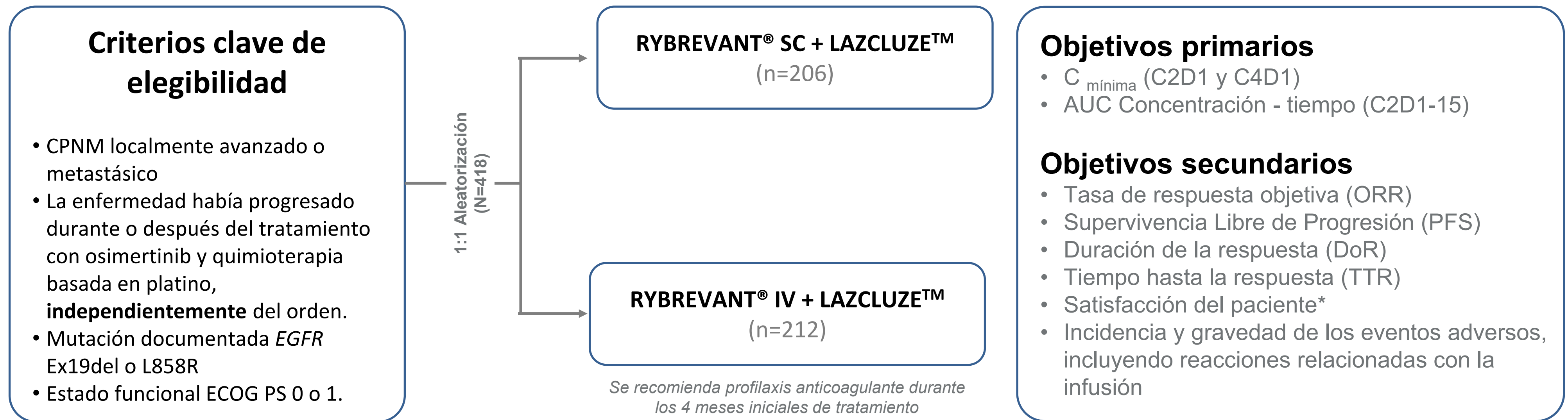


Figure 1. Incidence of (A) IRRs and (B) IRR-related Symptoms on C1D1. Clinical cutoff: C1D2. Participants from historical data in the standard IRR management group received standard premedications (antihistamines, antipyretics, and glucocorticoids). ^aIncludes IRRs from 380 participants treated at the RP2D in the CHRYSALIS study on the basis of a March 30, 2021, data cutoff for the entire study period. Most (98.4%) IRRs occurred on C1D1 with an IRR rate of 66.3%, of which 1.8% were grade 3 or higher. ^bIRR symptoms on C1D1 with IV amivantamab monotherapy are reported in the 380 participants treated at the RP2D in the CHRYSALIS study on the basis of a March 30, 2021, data cutoff. C, Cycle; D, Day; IRR, infusion-related reaction; RP2D, recommended phase 2 dose.



Rybrevant[®] subcutáneo

Estudio PALOMA-3: Diseño del estudio¹



PALOMA-3 es un ensayo internacional aleatorizado de fase III (N=418) que evalúa la no inferioridad de la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de amivantamab subcutáneo versus intravenoso, ambos combinados con lazertinib, en pacientes con CPNM avanzado con mutación del EGFR después de la progresión de la enfermedad con osimertinib y quimioterapia basada en platino.

* Evaluado utilizando la versión modificada del TASQ

AUC: Área bajo la curva (por sus siglas en inglés); **C:** Ciclo; **CPNM:** Cáncer de pulmón no microcítico; **D:** Día; **ECOG-PS:** Escala de Estado Funcional ECOG (por sus siglas en inglés); **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **IV:** Intravenoso; **SC:** Subcutáneo;

TASQ: Cuestionario de Satisfacción con la Administración del Tratamiento (por sus siglas en inglés).

1. Leighl N, *et al.* Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. J Clin Oncol. 2024.



RYBREVANT® SC combina la eficacia
demostrada de **RYBREVANT® IV** con los
beneficios de una administración subcutánea en:

PFS¹

OS¹

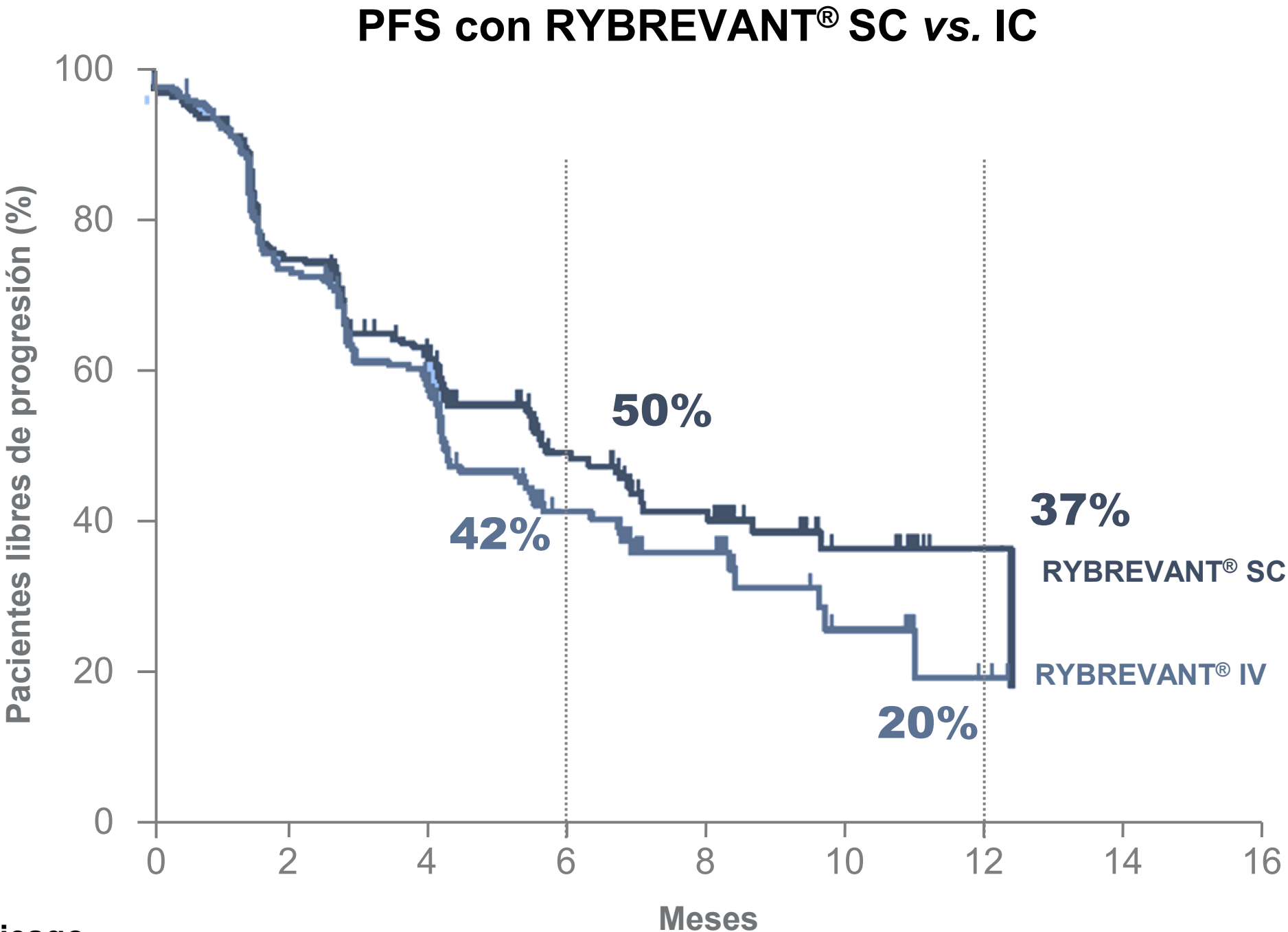
IV: Intravenoso; **OS:** Supervivencia Global (por sus siglas en inglés); **PFS:** Supervivencia Libre de Progresión (por sus siglas en inglés); **SC:** Subcutáneo.

1. Alexander M, *et al.* Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer: Patient satisfaction and resource utilization results from the PALOMA-3 study. *European Journal of Cancer* 227 (2025) 115624

Estudio PALOMA-3: PFS con RYBREVANT® SC vs. IC



La administración subcutánea de **RYBREVANT®** en combinación con **Lazcluze™** demostró una farmacocinética y ORR no inferior versus **RYBREVANT®** intravenoso en combinación con **Lazcluze™** con una DoR y PFS numéricamente superiores *



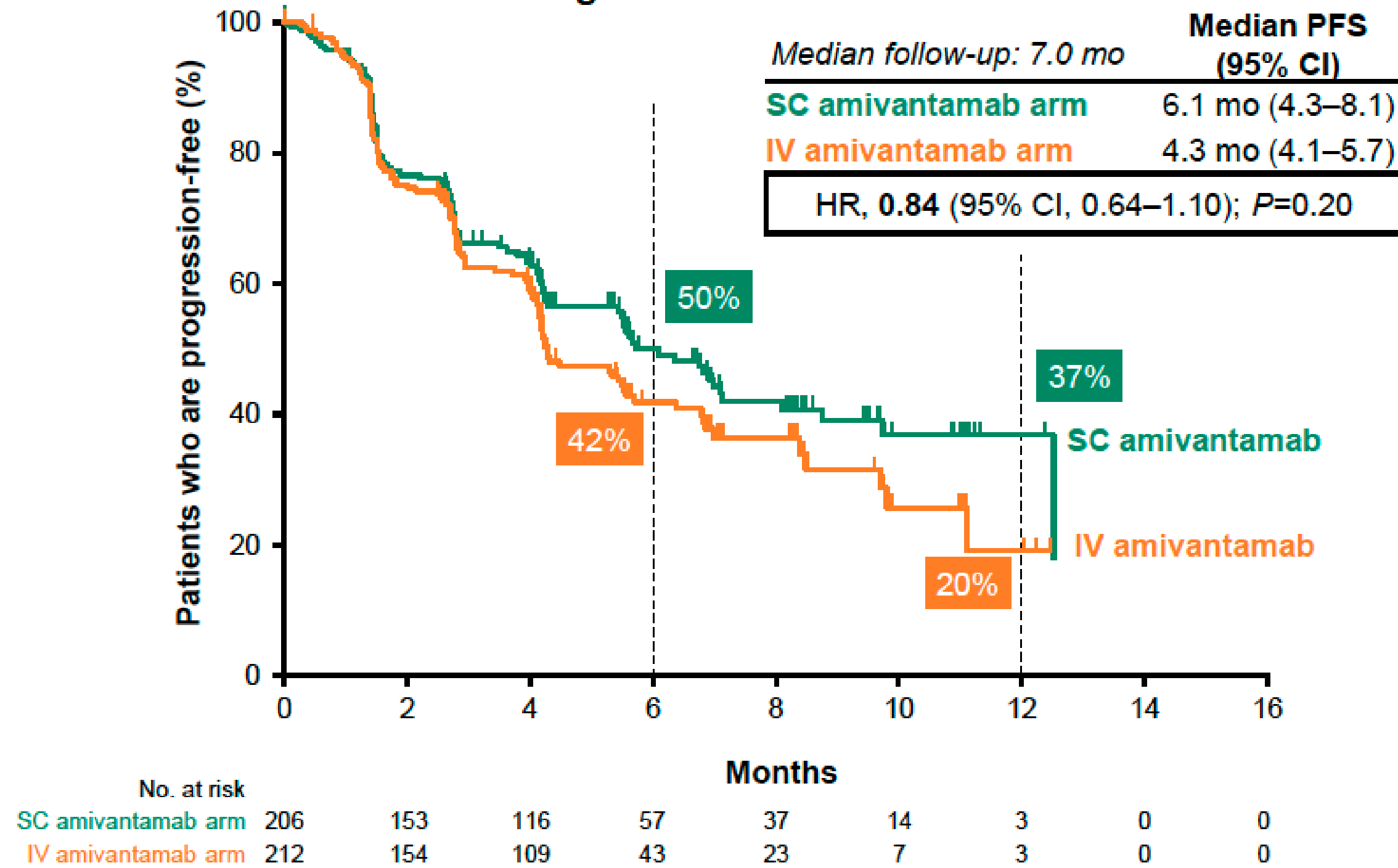
Nº en riesgo										
		0	2	4	6	8	10	12	14	16
RYBREVANT® SC		206	153	116	57	37	14	3	0	0
RYBREVANT® IV		212	154	109	43	23	7	3	0	0

Figura adaptada de Alexander M, et al. World Conference on Lung Cancer 2024 ¹. Figura disponible en anexos.

* Mediana PFS SC: 6,1 meses (IC95%: 4,3 – 8,1) vs. PFS IV 4,3 meses (IC95%: 4,1 – 5,7) (HR=0.84 [IC95%: 0.64–1,10]; p=0.2). Mediana de seguimiento: 7 meses¹. La PFS fue un objetivo secundario del estudio PALOMA-3.
HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; IV: Intravenoso; PFS: Supervivencia Libre de Progresión (por sus siglas en inglés); SC: Subcutáneo, ORR: tasa de respuesta general (por sus siglas en inglés); DoR: duración de respuesta (por sus siglas en inglés).-

1. Leigh N, et al. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mvutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. J Clin Oncol. 2024.

Progression-free Survival



Estudio PALOMA-3: OS con RYBREVANT® SC vs. IC



La OS fue significativamente mayor para RYBREVANT® SC comparado con RYBREVANT® IV^{1*}

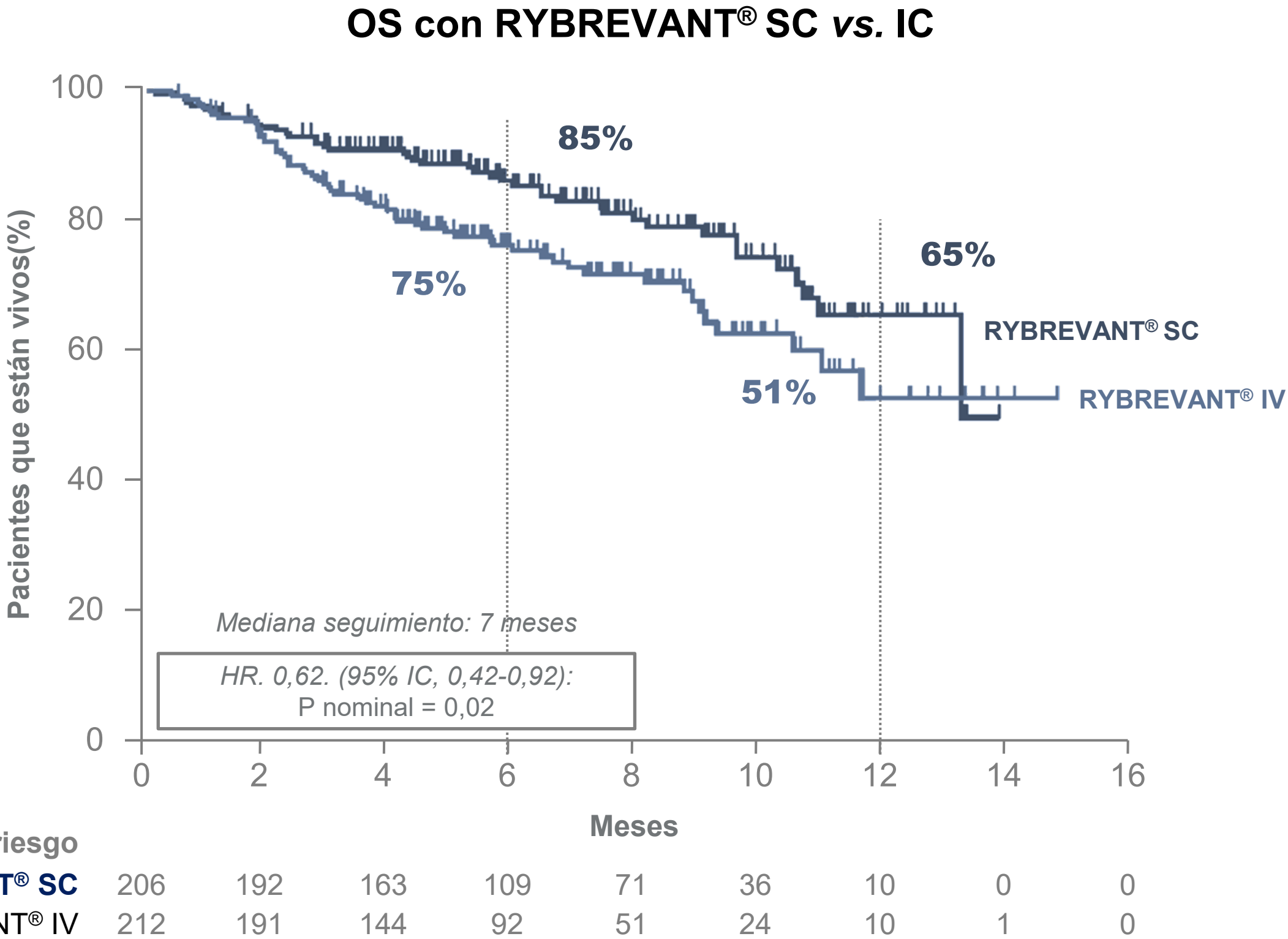
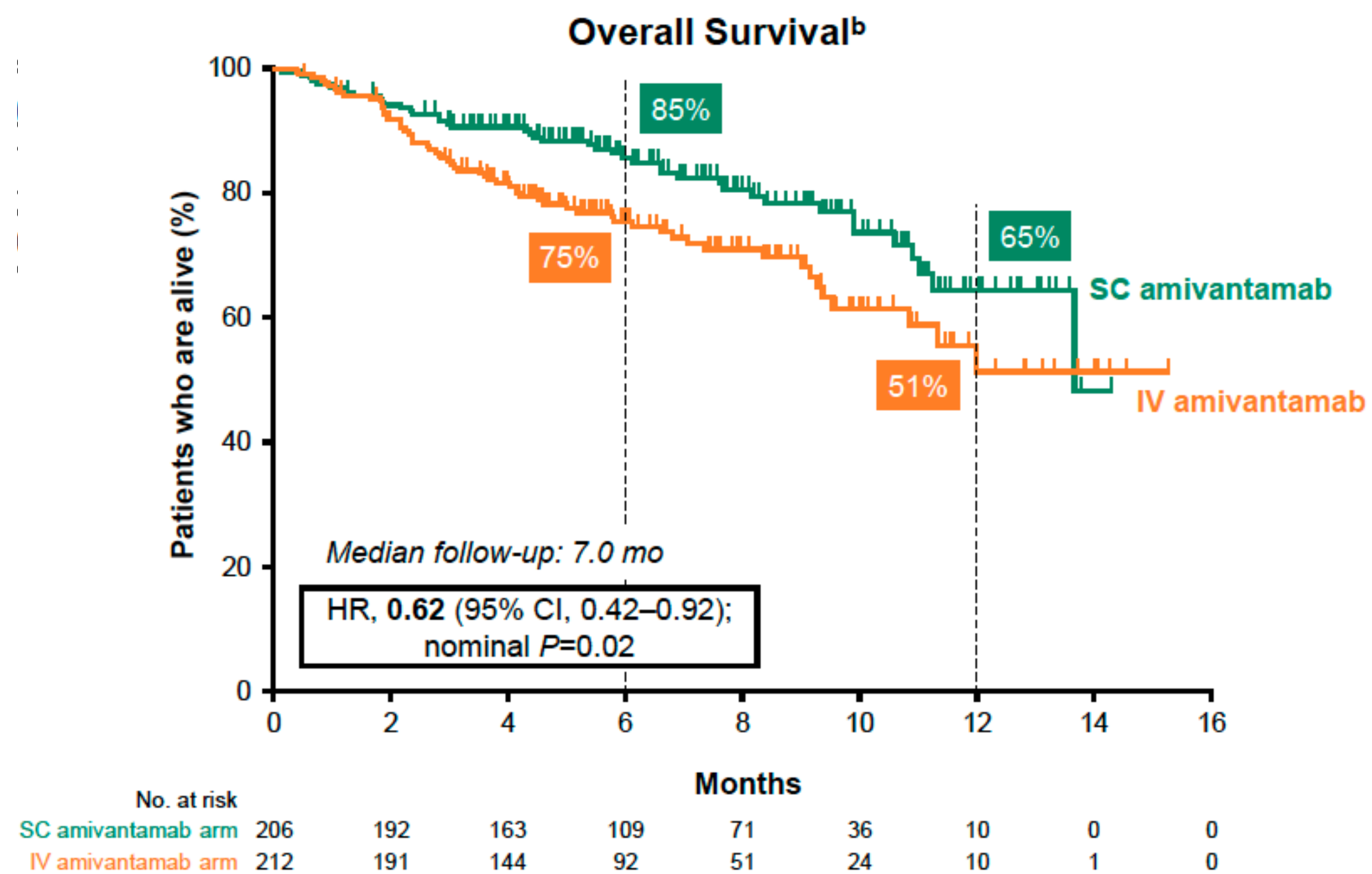


Figura 2C de Leigh et al. ¹. Figura disponible en anexos.

^{*} Hubo 43 muertes en el grupo de RYBREVANT® SC y 62 en el grupo de RYBREVANT® IV
HR: Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; **IV:** Intravenoso; **OS:** Supervivencia global (por sus siglas en inglés); **SC:** Subcutáneo.

1. Leigh N, et al. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mvutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. J Clin Oncol. 2024





Con **RYBREVANT® SC**, se logran alcanzar
**menores tasas de IRRs (~5 veces menos) y
VTEs**, manteniendo la eficacia de la formulación
de **RYBREVANT® IV**^{1,2*}

* Tasas elevadas sin profilaxis

IRRs: Reacción adversa relacionada con la perfusión (por sus siglas en inglés); **IV**: Intravenoso; **SC**: Subcutáneo; **VTE**: Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés).

1. Alexander M, *et al.* Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer: Patient satisfaction and resource utilization results from the PALOMA-3 study. *European Journal of Cancer* 227 (2025) 115624 2. Leighl N, *et al.* Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. *J Clin Oncol.* 2024.

Estudio PALOMA-3: SC vs. IV – Seguridad IRRs



El perfil de seguridad de
RYBREVANT® SC fue consistente
con **RYBREVANT® IV**, con menos
IRRs y VTEs^{1*}

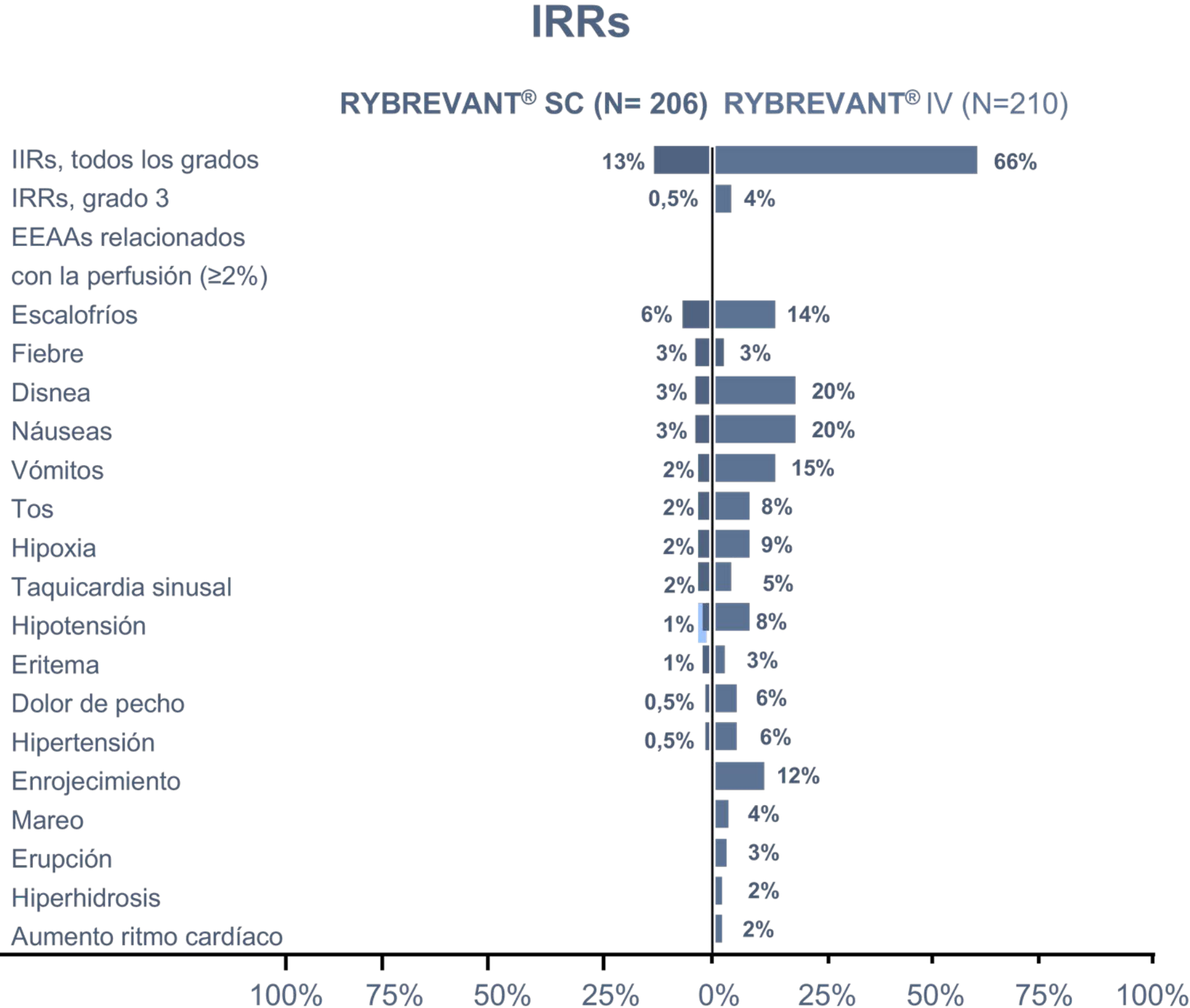


Figura adaptada de Figura 3 de Leigh N, *et al.* J Clin Oncology 2024 ¹. Figura disponible en anexos.

• Tasas elevadas sin profilaxis

EEAA: Efectos Adversos; **IRRs:** Reacción adversa relacionada con la perfusión (por sus siglas en inglés); **IV:** Intravenoso; **SC:** Subcutáneo; **VTE:** Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés).
1. Leigh N, *et al.* Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mvutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. J Clin Oncol. 2024.

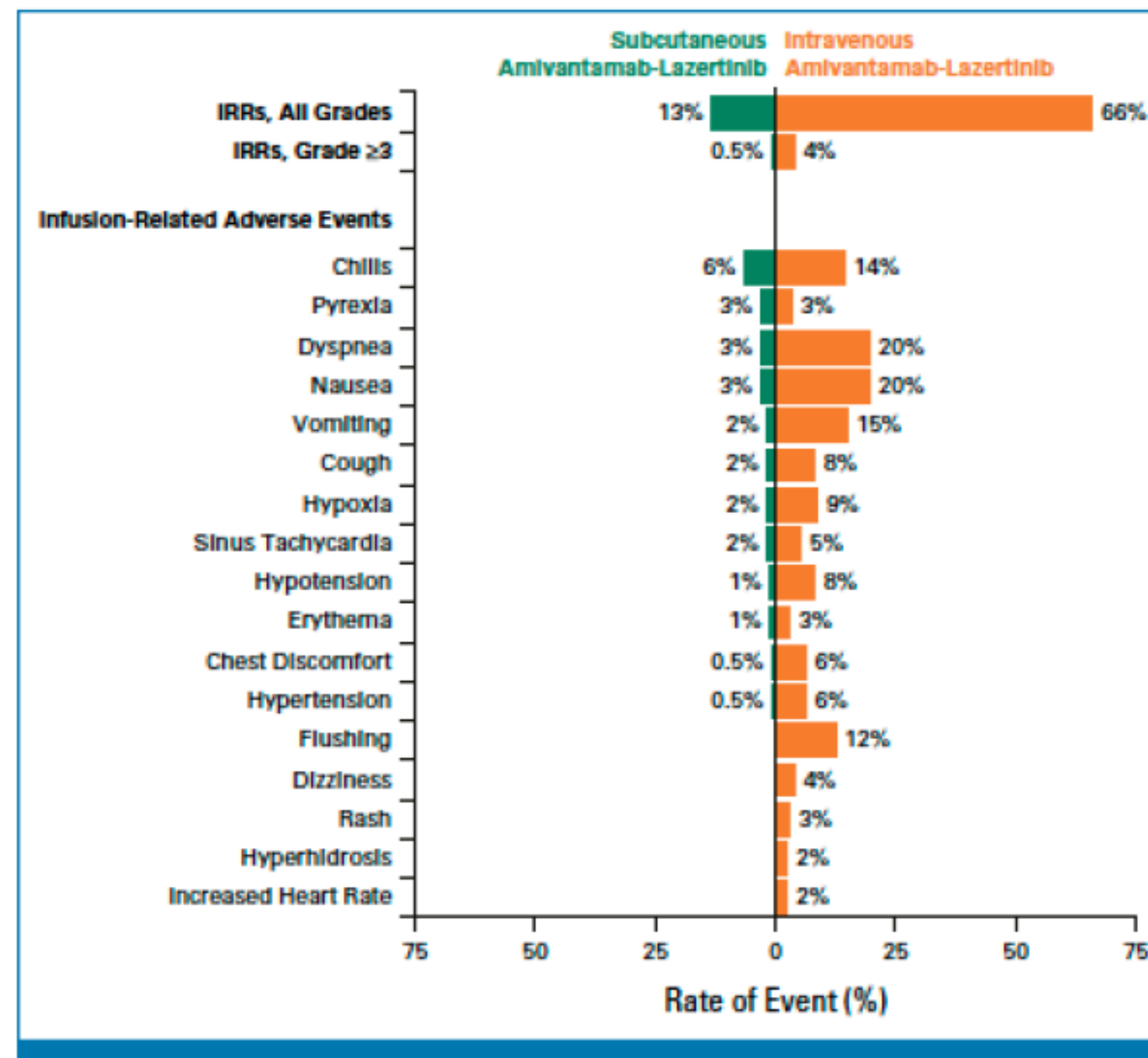


FIG 3. IRRs and infusion-related AEs. The safety population included all patients who had undergone random assignment and received at least one dose of any trial treatment. AE, adverse event; IRR, infusion-related reaction.

Estudio PALOMA-3: SC vs. IV – Seguridad VTEs



El perfil de seguridad de
RYBREVANT® SC fue consistente
con **RYBREVANT® IV**, con menos
IRRs y VTEs^{1*}

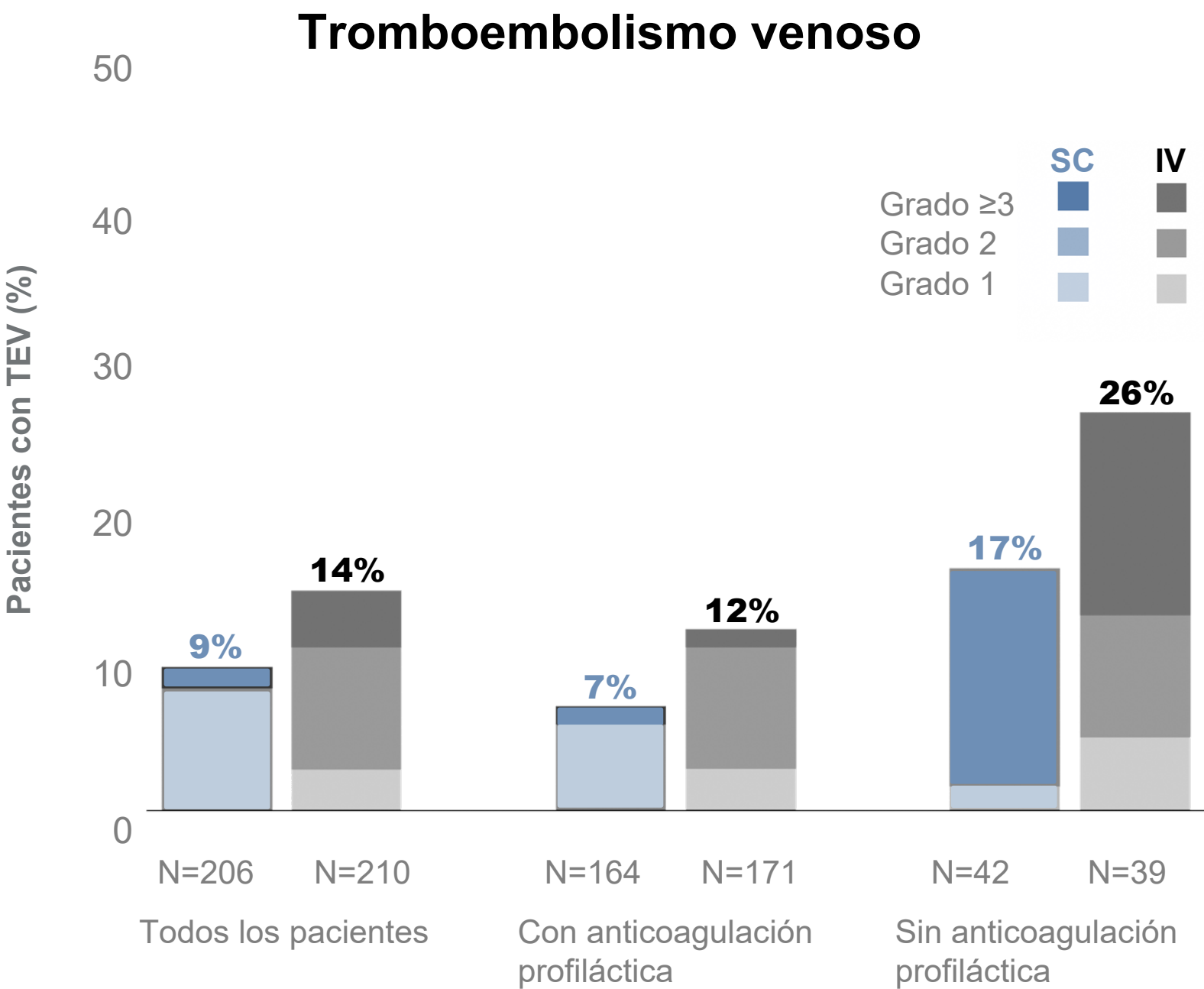
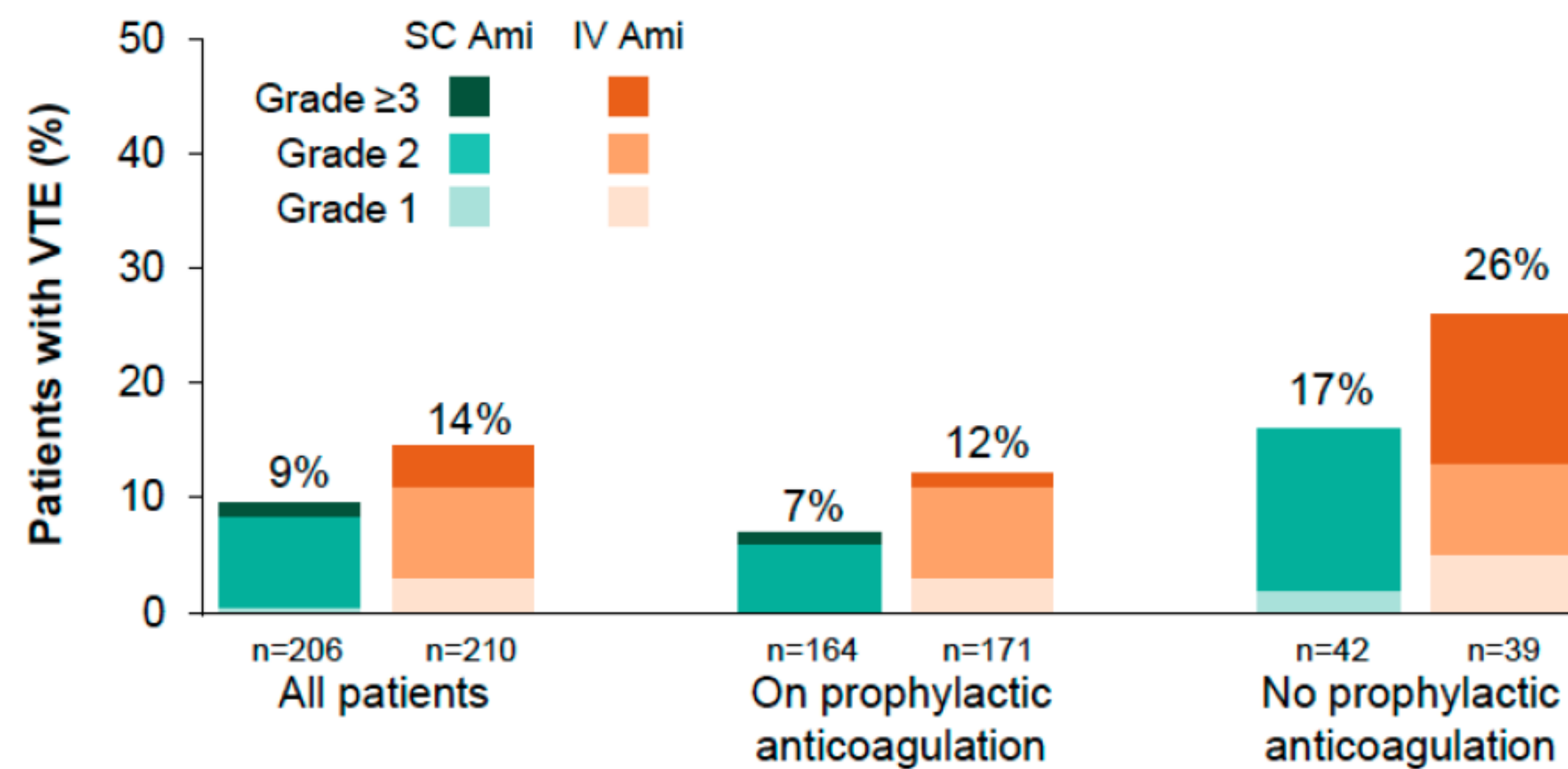


Figura adaptada de Figura de Leigh N, *et al.* ASCO Annual Meeting 2024⁸. Figura disponible [aquí](#).

* Tasas elevadas sin profilaxis
IRRs: Reacción adversa relacionada con la perfusión (por sus siglas en inglés); **IV**: Intravenoso; **SC**: Subcutáneo; **VTE**: Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés).

1. Leigh N, *et al.* Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mvutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. J Clin Oncol. 2024
2. Leigh N, *et al.* Subcutaneous amivantamab vs intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory *EGFR*-mutated, advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Primary results, including overall survival, from the global, phase 3, randomized controlled PALOMA-3 trial. ASCO Annual Meeting 2024

Rates of VTE by Treatment Arm and Prophylaxis Status





RYBREVANT® SC se administra en
aproximadamente **5 minutos**, lo que representa
una reducción significativa del tiempo frente a
RYBREVANT® IV (2,3–5 h)^{1,2}

IV: Intravenoso; SC: Subcutáneo.

1. Ficha técnica de RYBREVANT® 2. Leighl NB, *et al.* 2024. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. J Clin Oncol 42:3593–3605.

Estudio PALOMA-3: SC vs. IV – Administración



El tiempo en silla fue
sustancialmente inferior para
RYBREVANT® SC
frente a **RYBREVANT® IV**¹

Tiempo de paciente en silla^a
El tiempo en la silla fue sustancialmente menor
Con RYBREVANT® SC vs. IV en C1D1 y C3D1

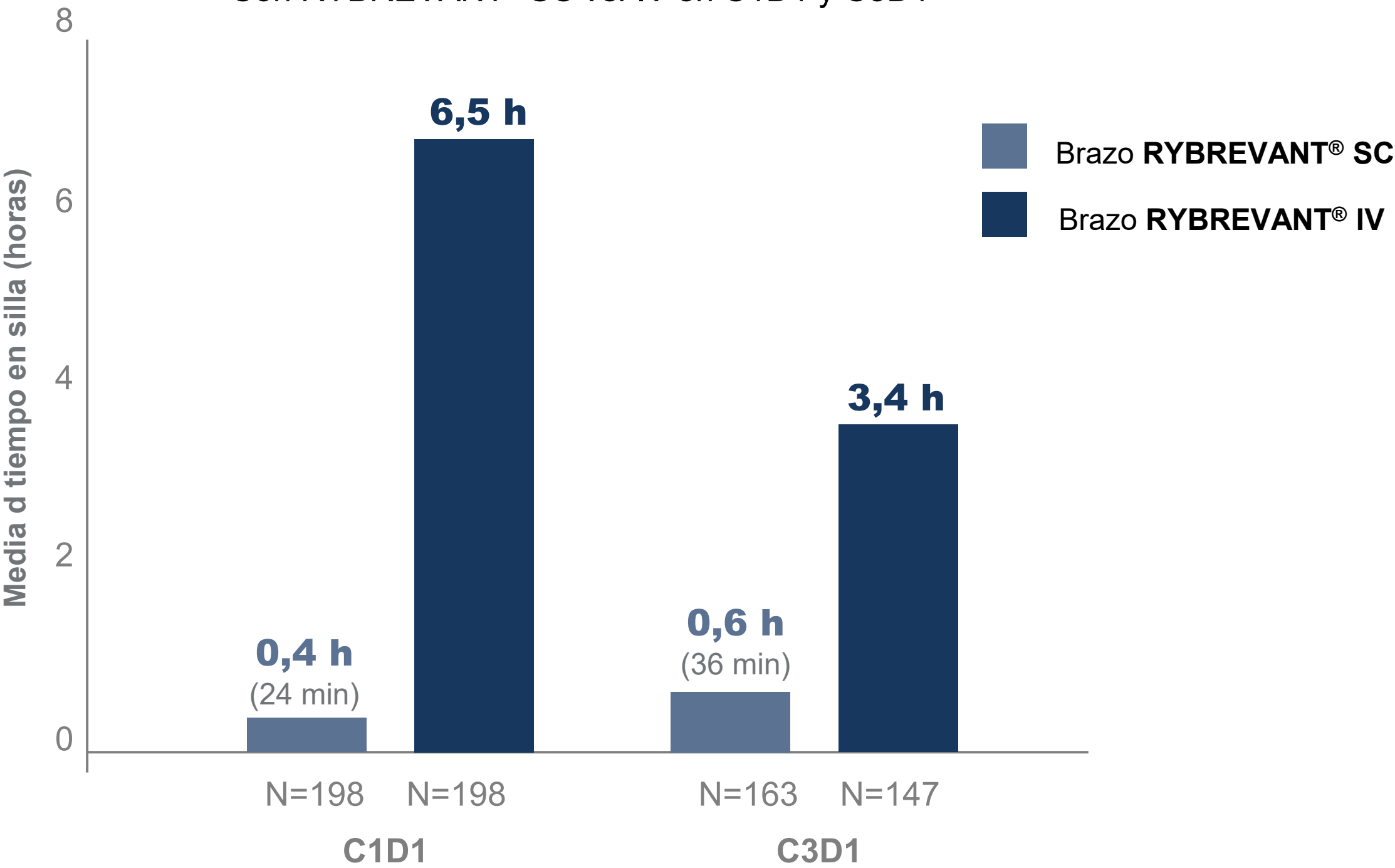


Figura adaptada de Figura 1A de Alexander M, *et al.* European Journal of Cancer. 2025 ¹. Figura disponible en anexos.

^a Tiempo entre entrada y salida en la silla del paciente.
C: Ciclo; **D:** Día; **IV:** Intravenoso; **SC:** Subcutáneo.

1. Alexander M, *et al.* Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer: Patient satisfaction and resource utilization results from the PALOMA-3 study. European Journal of Cancer 227 (2025) 115624

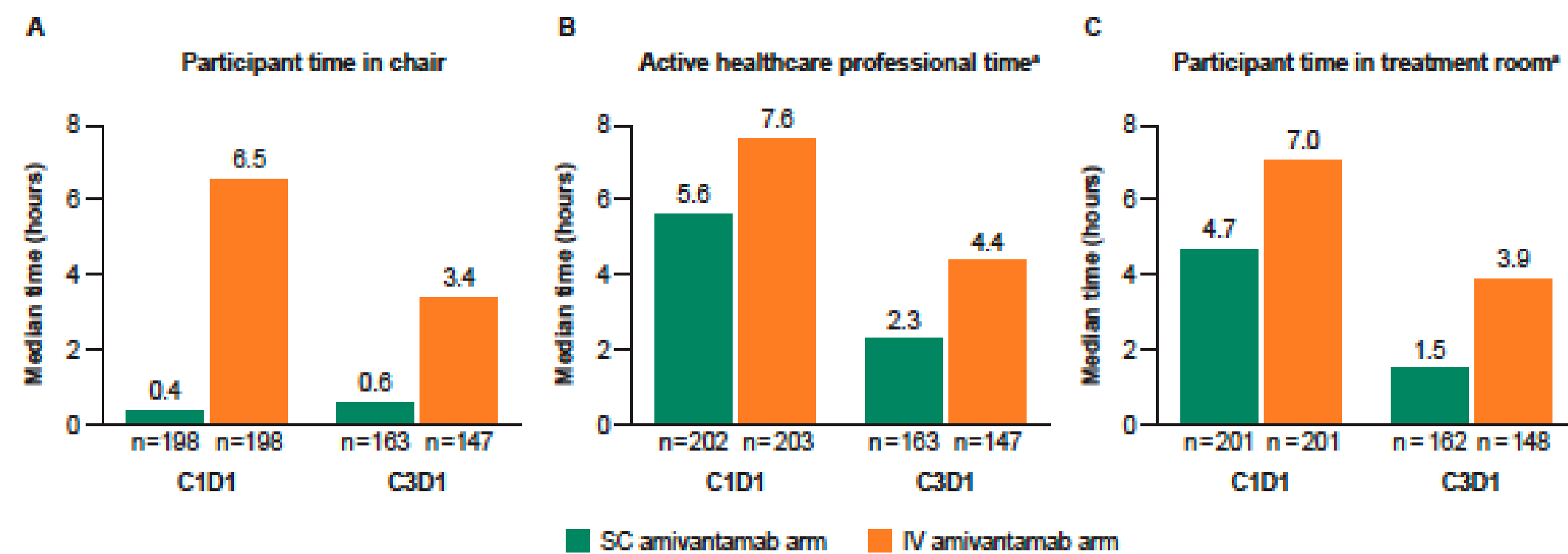


Fig. 1. Medical Resource Utilization. *C1D1 values include 4 h of mandatory observation time after amivantamab SC injection, resulting in extended active healthcare professional time and prolonged participant time in the treatment room; the infusion time in the IV arm was considered adequate for observation. C, cycle; D, day; IV, intravenous; SC, subcutaneous.



Más del 85% de los pacientes encontraron la
vía SC conveniente o muy conveniente
frente a un tercio con la vía IV. ¹

SC: Subcutáneo.

1. Alexander M, *et al.* Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer: Patient satisfaction and resource utilization results from the PALOMA-3 study. *European Journal of Cancer* 227 (2025) 115624

Estudio PALOMA-3: SC vs. IV – Conveniencia

Los pacientes se mostraron **más satisfechos** con la **administración subcutánea** y la **prefieren y recomiendan** a otros pacientes por encima de la **administración intravenosa**¹

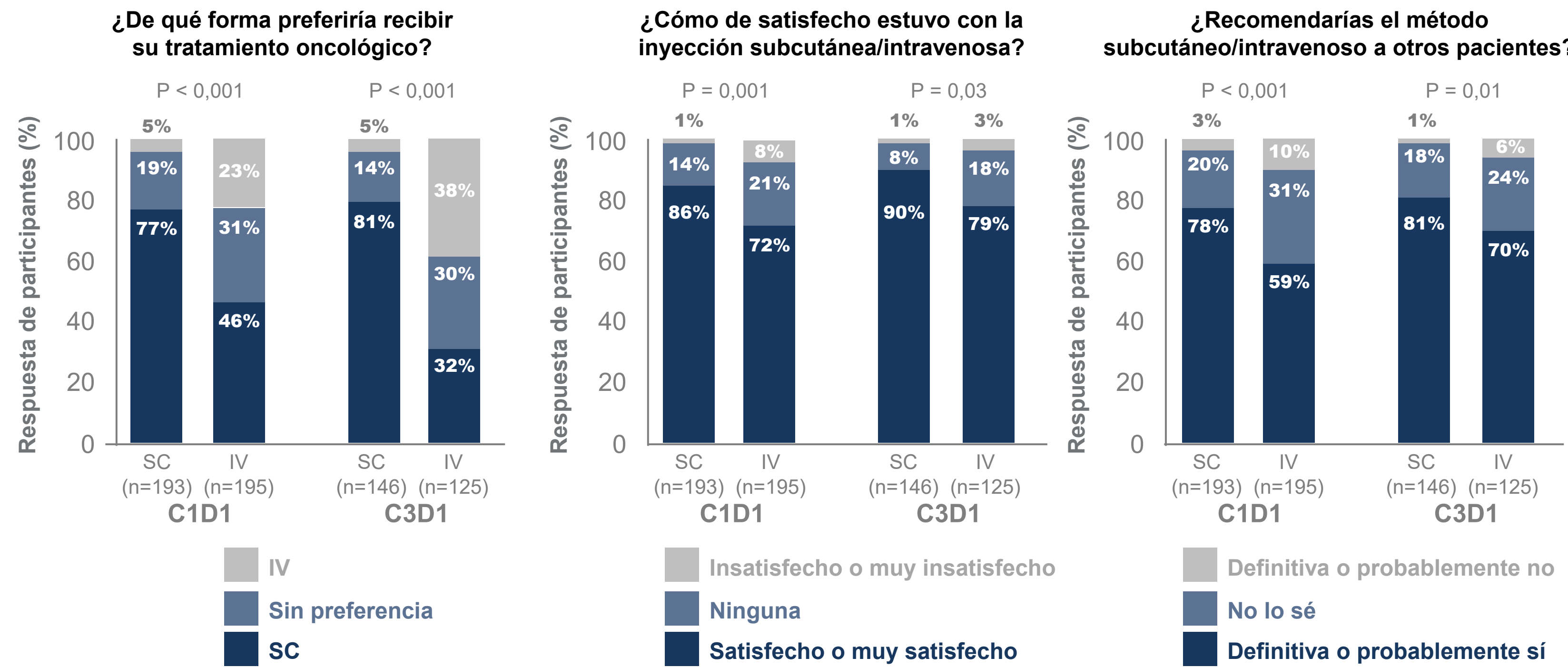


Figura adaptada de Figura 5 de Alexander M, *et al.* European Journal of Cancer. 2025 ¹. Figura disponible en anexos.

C: Ciclo; D: Día; IV: Intravenoso; SC: Subcutáneo.

La satisfacción con la terapia oncológica se evaluó mediante una versión modificada del Cuestionario de Satisfacción con la Administración de la Terapia (mTASQ), que los participantes completaron después de la administración del fármaco en el D11 (D12 para el grupo intravenoso), el D31 y al final del tratamiento (EOT).¹

¹. Alexander M, *et al.* Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Patient satisfaction and resource utilization results from the PALOMA-3 study. European Journal of Cancer 227 (2025) 115624

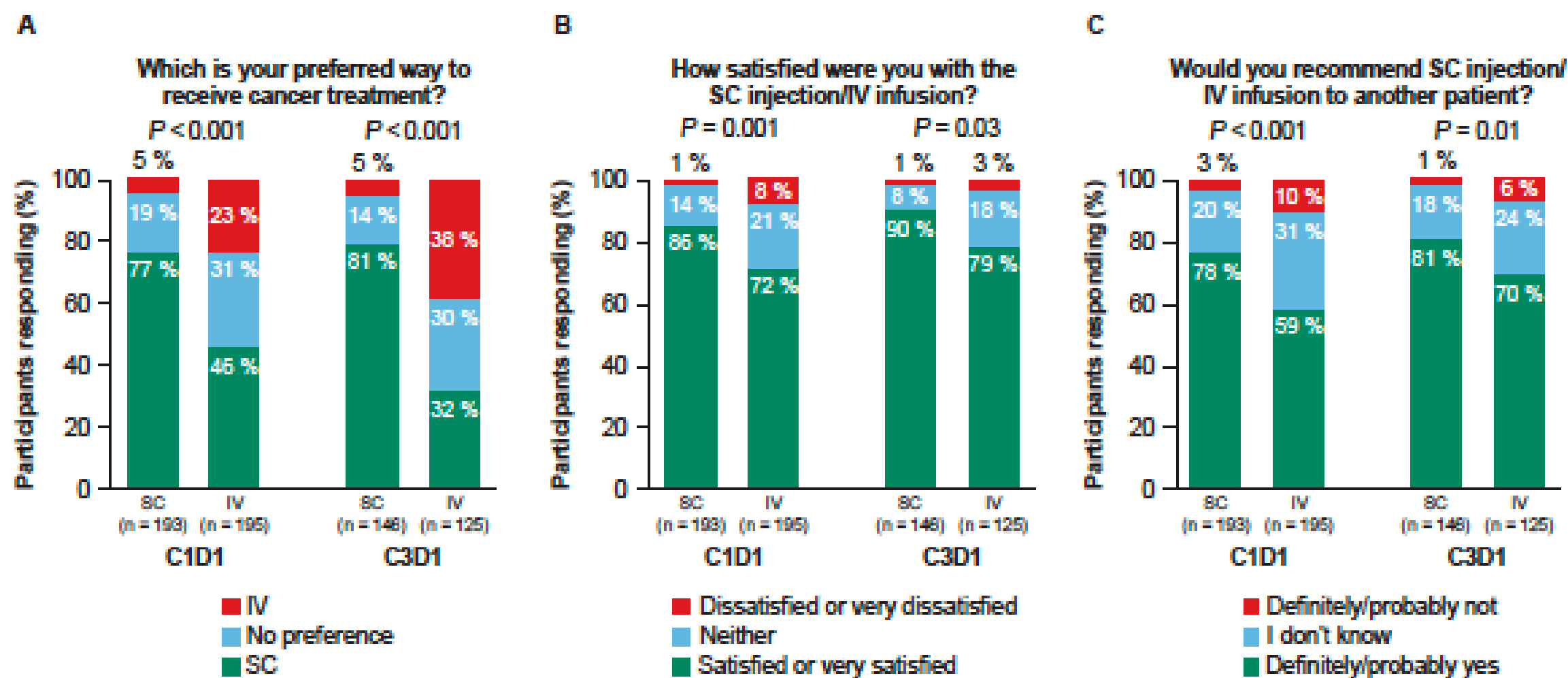


Fig. 5. Participant Preference, Satisfaction, and Recommended Treatment. Percentages may not sum up to 100 % due to rounding. Participants in the SC arm compared SC amivantamab with other IV treatments they have received historically; these participants did not receive IV amivantamab. *P*-values are nominal and obtained via Pearson's chi-squared test. C, cycle; D, day; IV, intravenous; SC, subcutaneous.

Estudio MARIPOSA: Profilaxis de RYBREVANT®

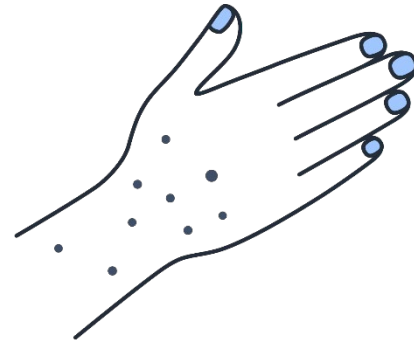
	Pre-infusión	Semanas 1-12	Semanas 13-52
 Antipiréticos*	Paracetamol o Acetanomifeno 650 a 1000 mg Oral o intravenoso		
 Antihistamínicos*	Difenhidramina 25 a 50 mg (o equivalente) Oral o intravenoso		
 Corticoide Profiláctico*	SC IV Dexametasona** † † 8 mg oral BID Día -2 y -1	Dexametasona 20 mg Día 1** † Dexametasona 8 mg oral Día 1** † †	
 Antibiótico Profiláctico		Doxiciclina oral o Minociclina 100 mg BID	Loción de clindamicina al 1% Una vez al día antes de acostarse
 Profilaxis Paroniquia		Clorhexidina 4% Lavarse manos y pies una vez al día	
 Hidratación de la piel		Crema hidratante Usar en cuerpo, manos, pies y uñas	
 Cuero cabelludo		Champú para cuero cabelludo	
 Protección solar		Crema solar con protección SPF 50+	
 Anticoagulantes		Anticoagulantes orales o heparinas de bajo peso molecular ‡	

Tabla elaborada a partir de Ficha técnica de RYBREVANT®¹ y de Ficha técnica de LAZCLUZE™²

*Requerido en todas las dosis. **Tanto en administración subcutánea como intravenosa, se recomienda administrar la dexametasona 1h antes de la administración del fármaco. †En RYBREVANT® SC, la administración de dexametasona 20 mg por vía oral o intravenosa es requerida en el C1D1 o en la siguiente dosis si hay ARR. Dexametasona 10 mg oral o IV es opcional para dosis posteriores. † † En RYBREVANT® IV, la administración de dexametasona 20 mg por vía intravenosa es requerida en el C1D1 o en la siguiente dosis si hay ARR y dexametasona 10 mg por vía intravenosa es obligatorio en el C1D2 y opcional para dosis posteriores; **BID**: Dos veces al día (por sus siglas en inglés); **C**: Ciclo; **D**: Día; **IV**: Intravenoso; **SC**: Subcutáneo. ‡Los anticoagulantes se administran hasta la semana 16.

ARR: Reacción adversa relacionada con la administración (por sus siglas en inglés); **SPF**: Factor de protección solar (por sus siglas en inglés). 1. Ficha técnica de RYBREVANT® 2. Ficha técnica de LAZCLUZE™

Conclusiones COCOON, SKIPirr y PALOMA-3 de RYBREVANT®



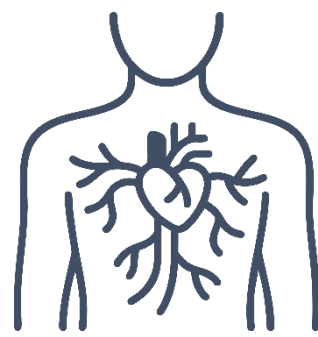
~2x reducción de EAs dermatológicos de grado ≥ 2

Con el régimen **COCOON** vs. **SOC** (42% vs. 75%)^{1*}



~3x reducción de IRRs

Con el régimen **SKIPirr** vs. Manejo estándar de **IRR** (22,5% vs. 67,4%)^{2**}



VTE

Durante el tratamiento subcutáneo con profilaxis anticoagulante, el riesgo de VTEs del paciente oncológico se mantiene en niveles comparables al riesgo basal (7% vs 14-30%)^{3,4†}

Régimen COCOON:** antibiótico oral de doxiciclina o monociclina 100 mg una vez al día (semanas 1-12); loción antibiótica tópica: loción de clindamicina al 1 % en el cuero cabelludo antes de acostarse (semanas 13+); limpiador antiséptico para la piel: clorhexidina al 4 % en las uñas de las manos y los pies una vez al día; hidratante no comedogénico sin alcohol en el cuerpo y la cara una vez al día; limitar la exposición directa a la luz solar: usar ropa protectora y protector solar de amplio espectro (SPF ≥ 30).¹ *Régimen SKIPirr** de glucocorticoides: 2D + 1D antes de la infusión 8 mg dos veces al día de dexametasona oral; S1D1 8 mg de dexametasona oral + 20 mg de dexametasona intravenosa; S1D2 10 mg de dexametasona intravenosa.² †Se recomendó la profilaxis de la VTE con apixabán, rivaroxabán, dalteparina o enoxaparina según el protocolo (de acuerdo con la guía de la Red Nacional Integral del Cáncer sobre la enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer, v1 2022).³

D: Día; **IRRs:** Reacciones adversas relacionadas con la perfusión (por sus siglas en inglés); **S:** Semana; **SOC:** Tratamiento estándar (por sus siglas en inglés); **SPF:** Factor de protección solar (por sus siglas en inglés); **VTE:** Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés).

1. Cho BC, Li W, Spira AI, *et al.* Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in EGFR-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. J Thorac Oncol.2025. 2. Spira A, *et al.* Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab—Results From SKIPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report. Journal of Thoracic Oncology. 2025. 3. Leighl NB, *et al.* 2024. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. J Clin Oncol 42:3593-3605. 4. Ficha técnica de RYBREVANT®

ADMINISTRACIÓN DE RYBREVANT[®] SC, RYBREVANT[®] IV y LAZERTINIB[™]

Se recomienda administrar RYBREVANT® en cualquier momento después de LAZCLUZE™^{1,2}



RYBREVANT SC®
+
LAZCLUZE™



RYBREVANT IV®
+
LAZCLUZE™

IV: Intravenoso; SC: Subcutáneo.

1. Ficha técnica de RYBREVANT®. 2. Ficha técnica de LAZCLUZE™

RYBREVANT SC^{®1,2*}

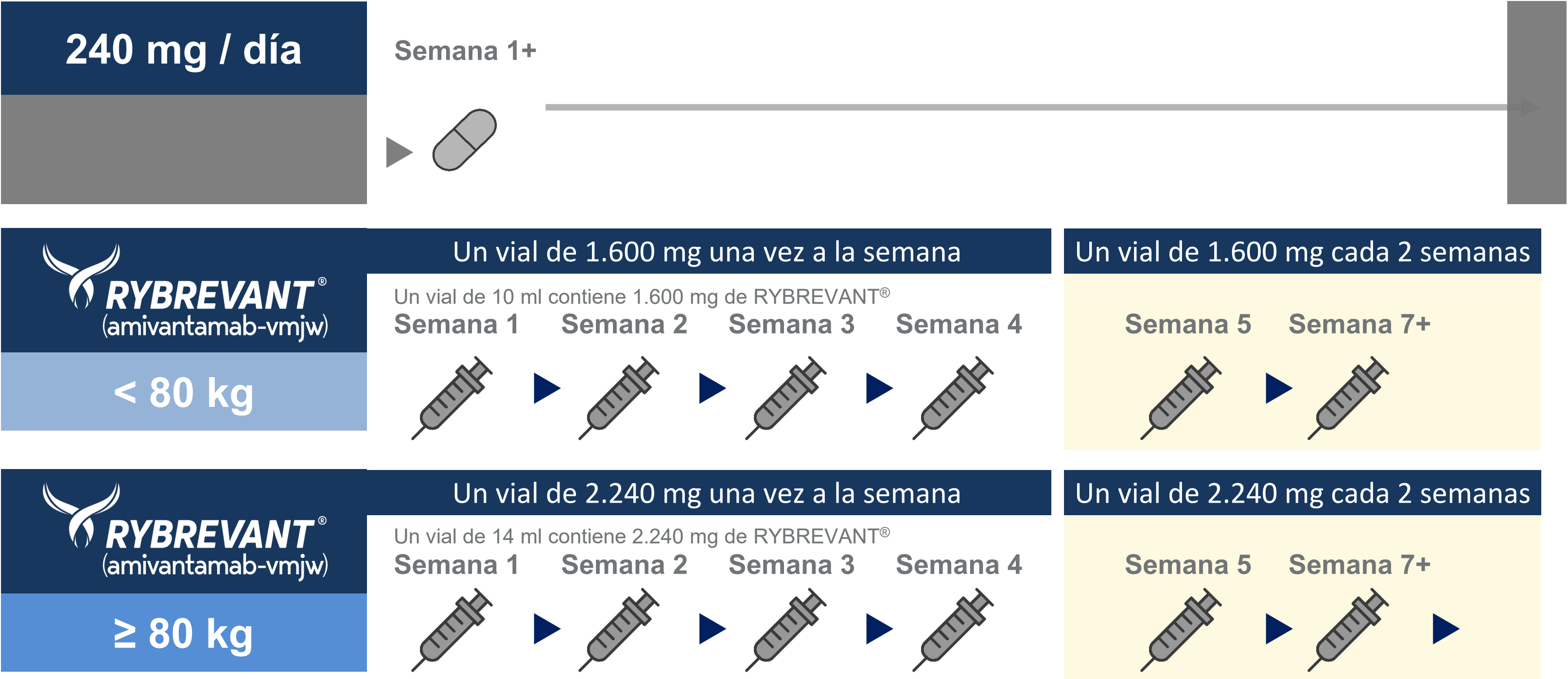


Figura creada a partir Tabla 1 de Ficha técnica de RYBREVANT^{®1} y Ficha técnica de LAZCLUZET^{™2}. Tabla original disponible en anexos

*No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.¹
La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel ≤ grado 1 o el momento de referencia. Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en la tabla de ajuste de dosis.
Para más información de posología y ajustes de dosis, consulte la sección 4.2 de la Ficha Técnica de RYBREVANT[®] y/o la sección 4.2 de la Ficha Técnica de LAZCLUZET[™].
SC: Subcutáneo.

1.Ficha técnica de Rybrevant[®]. 2. Ficha técnica de Lazcluze[™].

Table 1: Recommended dosage of Rybrevant subcutaneous formulation

Body weight at baseline*	Recommended dose	Dosing schedule
Less than 80 kg	1600 mg	• Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4 • Every 2 weeks starting at Week 5 onwards
Greater than or equal to 80 kg	2240 mg	• Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4 • Every 2 weeks starting at Week 5 onwards

* Dose adjustments not required for subsequent body weight changes.

Ajustes de dosis RYBREVANT SC^{1,2}

		> 7 días	> 7 días	> 7 días
	Dosis*	Dosis tras 1ª interrupción por reacción adversa	Dosis tras 2ª interrupción por reacción adversa	3ª interrupción por reacción adversa
LAZCLUZE™	240 mg una vez al día	160 mg una vez al día	80 mg una vez al día	Discontinuar permanentemente LAZCLUZE™
RYBREVANT® < 80 kg	1.600mg	1.050 mg	700 mg	Discontinuar permanentemente RYBREVANT®
RYBREVANT® ≥ 80 kg	2.240 mg	1.600 mg	1.050 mg	Discontinuar permanentemente RYBREVANT®

Figura creada a partir Tabla 2 de Ficha técnica de RYBREVANT^{®1} y Tabla 1 de Ficha técnica de LAZCLUZE^{™2}. Tabla original disponible en anexos

*Dosis a la que se produjo la reacción adversa.
La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel ≤ grado 1 o el momento de referencia.
Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en las tablas de ajuste de dosis.
SC: Subcutáneo.

1.Ficha técnica de Rybrevant®. 2. Ficha técnica de Lazcluze™

Table 2: Recommended dose modifications for adverse reactions

Dose*	Dose after 1st interruption for adverse reaction	Dose after 2nd interruption for adverse reaction	Dose after 3rd interruption for adverse reaction
1600 mg	1050 mg	700 mg	Discontinue Rybrevant subcutaneous formulation
2240 mg	1600 mg	1050 mg	

* Dose at which the adverse reaction occurred

ANEXO 3: Tabla 1 de Ficha técnica de LAZCLUZE™

Tabla 1: Reducciones de dosis recomendadas de Lazcluze para el manejo de las reacciones adversas	
Reducción de dosis	Dosis recomendada
Dosis inicial	240 mg una vez al día
1ª reducción la dosis	160 mg una vez al día
2ª reducción la dosis	80 mg una vez al día
3ª reducción la dosis	Suspender el tratamiento con Lazcluze

RYBREVANT IV^{1,2*}, **

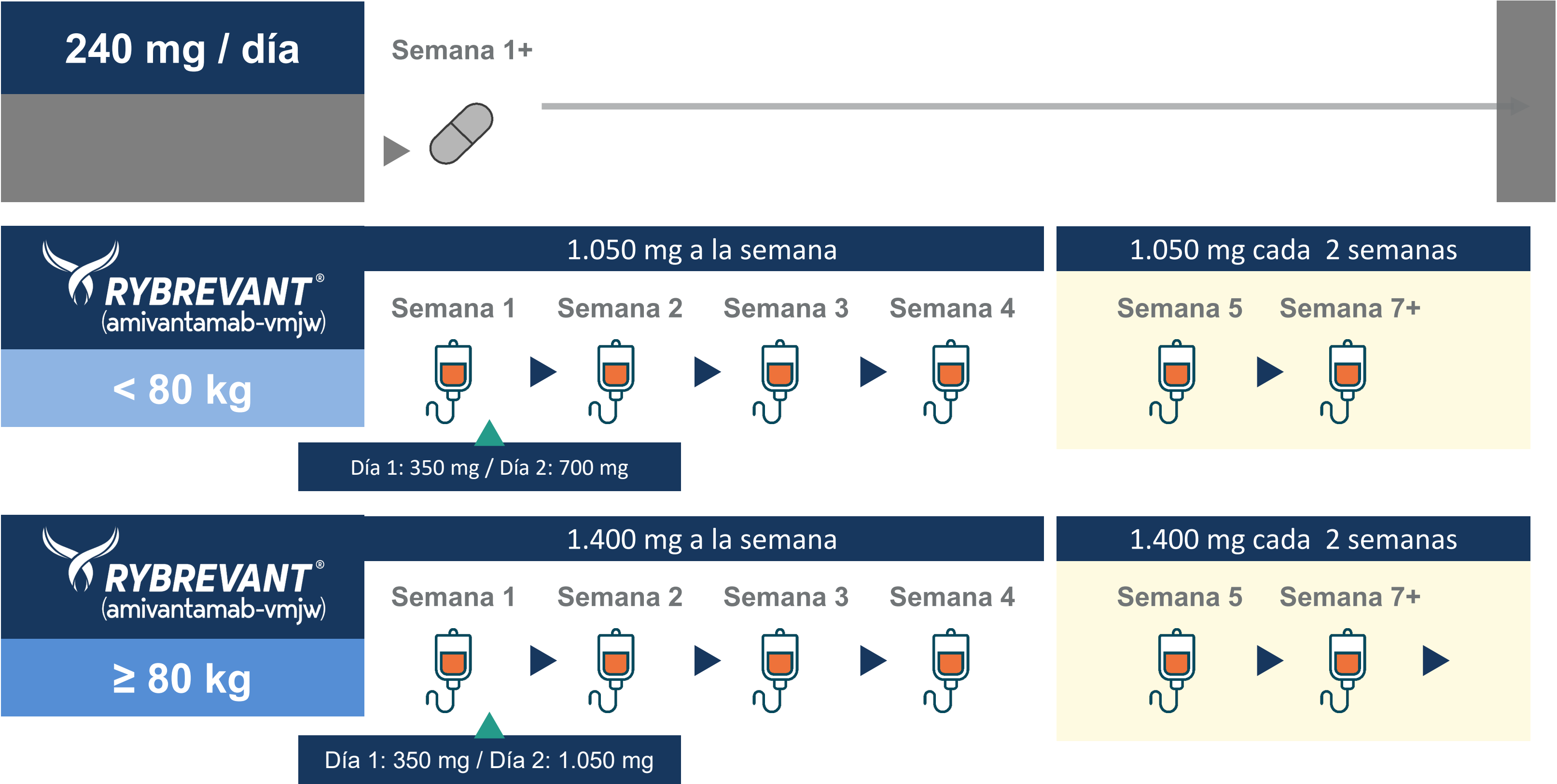


Figura creada a partir Tabla 2 de Ficha técnica de RYBREVANT®¹ y Ficha técnica de LAZCLUZE™². Tabla original disponible en anexos

*No se requieren ajustes de la dosis en caso de variaciones de peso corporal posteriores.¹ **La pauta de administración de RYBREVANT® en combinación con LAZCLUZE™ tiene lugar cada 2 semanas.¹

La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel ≤ grado 1 o el momento de referencia. Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en la tabla de ajuste de dosis. Para más información de posología y ajustes de dosis, consulte la sección 4.2 de la Ficha Técnica de RYBREVANT® y/o la sección 4.2 de la Ficha Técnica de LAZCLUZE™. IV: Intravenoso.

1.Ficha técnica de Rybrevant®. 2. Ficha técnica de Lazcluze™

ANEXO 4: Tabla 2 de Ficha técnica de RYBREVANT®

Table 2: Recommended dosage of Rybrevant every 2 weeks

Body weight at baseline ^a	Rybrevant dose	Schedule	Number of 350 mg/7 mL Rybrevant vials
Less than 80 kg	1050 mg	Weekly (total of 4 doses) from weeks 1 to 4 • Week 1 - split infusion on Day 1 and Day 2 • Weeks 2 to 4 - infusion on Day 1	3
		Every 2 weeks starting at Week 5 onwards	
Greater than or equal to 80 kg	1400 mg	Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4 • Week 1 - split infusion on Day 1 and Day 2 • Weeks 2 to 4 - infusion on Day 1	4
		Every 2 weeks starting at Week 5 onwards	

^a Dose adjustments not required for subsequent body weight changes.

Ajustes de dosis RYBREVANT IV^{1,2}

	Dosis*	> 7 días	Dosis tras 1ª interrupción por reacción adversa	> 7 días	Dosis tras 2ª interrupción por reacción adversa	> 7 días	3ª interrupción por reacción adversa
LAZCLUZE™	240 mg una vez al día		160 mg una vez al día		80 mg una vez al día		Discontinuar permanentemente LAZCLUZE™
RYBREVANT® < 80 kg	1.050mg		700 mg		350 mg		Discontinuar permanentemente RYBREVANT®
RYBREVANT® ≥ 80 kg	1.400 mg		1.050 mg		700 mg		Discontinuar permanentemente RYBREVANT®

Figura creada a partir Tabla 3 de Ficha técnica de RYBREVANT®¹ y Tabla 1 de Ficha técnica de LAZCLUZE™². Tabla original disponible en anexos

*Dosis a la que se produjo la reacción adversa.
La administración de dosis se debe interrumpir en caso de reacciones adversas de grado 3 o 4 hasta que la reacción adversa se resuelva hasta un nivel ≤ grado 1 o el momento de referencia.
Si la interrupción es de 7 días o menos, reinicie la administración con la dosis inicial. Si la interrupción es superior a 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis reducida tal como se presenta en las tablas de ajuste de dosis.
IV: Intravenoso.

1.Ficha técnica de Rybrevant®. 2. Ficha técnica de Lazcluze™

Table 3: Recommended dose modifications for adverse reactions

Dose at which the adverse reaction occurred	Dose after 1st interruption for adverse reaction	Dose after 2nd interruption for adverse reaction	Dose after 3rd interruption for adverse reaction
1050 mg	700 mg	350 mg	Discontinue Rybrevant
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

¿Qué dicen las guías clínicas para el tratamiento del CPNM EGFR+?

ESMO living guidelines 2025: 1L CPNM EGFR+¹

Las guías ESMO para CPNM metastásico estadio 4 con mutación EGFR establecen:

ESMO-MCBS¹



RYBREVANT® + LAZCLUZE™

ESMO-MCBS²



Osimertinib

ESMO-MCBS³



**Osimertinib + platinum + pemetrexed
(carboplatino, cisplatino)**

*Todos los pacientes con una mutación sensibilizadora de EGFR deben recibir un TKI de EGFR en primera línea (1L), independientemente de los parámetros clínicos, incluyendo el estado funcional (PS), género, exposición al tabaco e histología [I, A]; †Se recomienda afatinib [I, B; puntuación ESMO-MCBS v2.0: 4] u osimertinib [III, B] para pacientes con una mutación sensibilizadora de EGFR poco común principal, que no sea una inserción en el exón 20; ‡Puntuación ESMO-MCBS v2.0 para erlotinib + bevacizumab (aprobado por EMA, no aprobado por FDA) y gefitinib + bevacizumab; §Aprobado por FDA, no aprobado por EMA.

1L: primera línea; **CPNM:** cancer de pulmón no microcítico; **EGFR:** receptor del factor de crecimiento epidérmico; **QT:** quimioterapia; **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **ESCAT:** Escala ESMO para la Accionabilidad Clínica de Dianas Moleculares; **ESMO:** Sociedad Europea de Oncología Médica; n 20; **FDA:** Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.; **MCBS:** Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de ESMO; **PS:** estado funcional; **VEGF(R): receptor** factor de crecimiento endotelial vascular.

1. ESMO MCBS Scorecard Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=464>. Último acceso: noviembre 2025.

2. ESMO MCBS Scorecard Osimertinib FLAURA. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=123>. Último acceso: noviembre 2025.

3. ESMO MCBS Scorecard Osimertinib FLAURA2. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=429>. Último acceso: noviembre 2025.

Conclusiones

Supervivencia demostrada y duradera

RYBREVANT® + LAZCLUZE™ ha demostrado una respuesta prolongada con una mediana de OS no alcanzada y un HR de 0,75 vs. Osimertinib¹



*Datos obtenidos del análisis final de OS. Dado que no se alcanzó la mediana de supervivencia global del grupo amivantamab-lazertinib, se realizó una proyección de dicha mediana. En un análisis exploratorio adicional, se ajustaron cinco modelos paramétricos ampliamente utilizados (exponencial, Weibull, gamma generalizado, log-normal y log-logístico) a los datos de supervivencia global a nivel de participante del grupo amivantamab-lazertinib, incorporando como factores de estratificación el tipo de mutación, la raza asiática y los antecedentes de metástasis cerebral, así como otros factores predictivos como la edad, el sexo, el estado funcional según ECOG y el peso basal. Mediana OS: RYBREVANT® + LAZCLUZE™ No alcanzada (IC95%: 42,9 – NA) vs. Osimertinib 36,7 meses (IC95%: 33,4 – 41,0) (HR=0.75 [IC95%: 0.61–0.92]; p<0.005)¹

OS: Supervivencia Global (por sus siglas en inglés); **HR:** Hazard Ratio; **IRR:** Reacción adversa relacionada con la perfusión (por sus siglas en inglés).

1. Yang JCH, *et al.* Overall Survival with Amivantamab–Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. NEJM 2025.

Primer anticuerpo biespecífico anti EGFR y MET con un MoA 3+1*

Una reducción en la heterogeneidad mutacional junto con las reducciones en las alteraciones de resistencia de MET(4x vs. Osimertinib) y EGFR (5x vs. Osimertinib) podría explicar la supervivencia a largo plazo observada con **RYBREVANT® + LAZCLUZE™** ^{1,2,3}

~4x

**REDUCCIÓN en la
amplificación MET³**

~5x

**REDUCCIÓN en
mutaciones
secundarias de EGFR³**

*3+1 hace referencia al triple mecanismo de acción (MoA) de RYBREVANT® (bloqueo, degradación y activación) y +1 por el mecanismo de acción intracelular de LAZCLUZE™. Basado en estudios in vitro.^{2,3}
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés); **MET**: Transición epitelial mesenquimal (por sus siglas en inglés); **MoA**: Mecanismo de Acción.

1. Ficha técnica RYBREVANT®. 2. Ficha técnica LAZCLUZE™ 3. Hayashi H, *et al.* Mechanisms of Acquired Resistance to First-Line Amivantamab Plus Lazertinib vs. Osimertinib: Updated Analysis from MARIPOSA. IASLC 2025 World Conference on Lung Cancer. Barcelona, Septiembre 6 - 9. 2025

Administración Subcutánea. Mejora en la experiencia del paciente

- El tiempo de administración de RYBREVANT® subcutáneo fue <5 minutos¹
- La administración subcutánea de RYBREVANT®¹ y el manejo profiláctico^{2,3} mejora la experiencia del paciente y de profesional sanitario¹ y reduce los principales efectos adversos como EADs, IRRs y VTEs¹⁻³
- El tratamiento con RYBREVANT® + LAZCLUZE™ ofrece el beneficio añadido de preservar la quimioterapia para su uso en líneas terapéuticas posteriores⁴

EADs: Efectos Adversos Dermatológicos; **IRR:** Reacción adversa relacionada con la perfusión (por sus siglas en inglés); **VTE:** Tromboembolismo venoso (por sus siglas en inglés).

1. Leighl NB, *et al.* 2024. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. *J Clin Oncol* 42:3593-3605. 2. Spira A, *et al.* Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab— Results From SKIPPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report. *Journal of Thoracic Oncology*. 2025. 3. Cho BC, Li W, Spira AI, *et al.* Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in EGFR-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. *J Thorac Oncol*. 2025. 4. Cho BC, *et al.* Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2024;391(16):1486–1498

Johnson & Johnson

Fichas técnicas de RYBREVANT® y LAZCLUZE™ disponibles.

FT Rybrevant® disponible en <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0209.pdf>

Ft Lazcluze™ disponible en <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0247.pdf>