

1. TÍTULO

Informe de evaluación de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre aumolertinib (Aumseqa®) en monoterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones del EGFR (Ex19del y L858R) en primera línea, y en pacientes con mutación T790M tras progresión a terapias dirigidas previas.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

a. **Nombre del fármaco:** Aumolertinib (Aumseqa®)

b. **Indicación:**

Aumolertinib (Aumseqa®) en monoterapia está indicado para:

- El tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado cuyos tumores presentan deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R) del gen EGFR
- El tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado cuyos tumores presentan la mutación T790M del gen EGFR

c. **Dosificación:** La dosis recomendada de Aumseqa es 110 mg (2 comprimidos de 55 mg) una vez al día de forma continua hasta progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

d. **Biomarcador predictivo:** Mutaciones EGFR Ex19del/L858R (requiere test validado en tejido/plasma). En el caso de segunda línea, es necesario la presencia de la mutación de EGFR T790M.

e. **Aprobaciones regulatorias:**

- **EMA (Europa)**

CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano): **opinión positiva (11 diciembre 2025)**

Indicación: CPNM avanzado con mutación EGFR

- **FDA**

No aprobado: Desarrollo condicionado a datos fase 3b . Aprobación no esperada antes de **2028**

- **MHRA (Reino Unido)**

Aprobado (3 junio 2025) Indicación: CPNM avanzado EGFR T790M

- **NMPA (China)**

Aprobado

2020: segunda línea (T790M) ; 2021: primera línea (EGFR mutado)

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: Abril 2026

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) constituye la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En España, según estimaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se prevén 34.506 nuevos casos en 2025, con 22.827 fallecimientos en 2023, manteniéndose como la primera causa de mortalidad oncológica en ambos sexos (1). La edad media al diagnóstico se sitúa entre los 55 y 75 años, y el tabaco continúa siendo su principal factor etiológico, responsable de aproximadamente el 70% de los casos, aunque hasta un 25% se diagnostican en nunca fumadores (2).

Desde el punto de vista histológico, el CP se divide en carcinoma microcítico (15–20%) y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), que representa el 80–85% de los casos. Dentro de este último, el adenocarcinoma es el subtipo más frecuente (37–47%) y el más estrechamente asociado a alteraciones moleculares accionables. En la actualidad, la caracterización histológica y molecular del CPNM es esencial, dado su impacto en el pronóstico y en la selección de terapias dirigidas, en el contexto de una oncología de precisión.

La identificación de alteraciones moleculares driver, en particular las mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ha permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas que han modificado de forma sustancial la historia natural de la enfermedad en este subgrupo de pacientes.

Las mutaciones sensibilizantes del EGFR, fundamentalmente las deleciones del exón 19 y la mutación puntual L858R del exón 21, constituyen las alteraciones más frecuentes, con mayor prevalencia en población asiática, aunque con una presencia clínicamente relevante en población caucásica. Estas alteraciones confieren sensibilidad a los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) de EGFR de primera y segunda

generación, que durante años han representado el estándar terapéutico en primera línea.

Sin embargo, la eficacia de estos agentes se ve limitada por el desarrollo prácticamente inevitable de mecanismos de resistencia adquirida. Entre ellos, la mutación T790M del exón 20 del EGFR constituye el mecanismo predominante, presente en aproximadamente el 50–60% de los casos tras progresión a TKI de generaciones previas. Este escenario impulsó el desarrollo de inhibidores de tercera generación, diseñados para inhibir de forma selectiva tanto las mutaciones sensibilizantes como la mutación T790M, con menor actividad sobre el EGFR de tipo salvaje y, por tanto, con un perfil de toxicidad potencialmente más favorable.

En este contexto, osimertinib se consolidó como el estándar terapéutico en primera línea tras demostrar un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión y supervivencia global frente a inhibidores de primera generación (erlotinib y gefitinib); con una magnitud de beneficio de 18.9 versus 10.2 meses (HR=0.46) y 38.6 versus 31.8 meses (HR=0.80), respectivamente (3,4).

Más recientemente, estrategias terapéuticas de intensificación, como la combinación de osimertinib con quimioterapia (FLAURA2) o el doble bloqueo de la vía EGFR mediante amivantamab y lazertinib (MARIPOSA), han ampliado el arsenal terapéutico disponible, mostrando un aumento estadísticamente significativo y relevante desde el punto de vista clínico, si bien a expensas de un incremento en la toxicidad. Concretamente, osimertinib en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en comparación con osimertinib en monoterapia, con medianas de 25,5 meses (IC 95%: 24,7 a NC) y de 16,7 meses (IC 95%: 14,1 a 21,3), respectivamente (HR = 0,62; IC 95%: 0,49 a 0,79; $p < 0,0001$) (5). La mediana de supervivencia global de la combinación fue de 47,5 meses frente a los 37,6 meses de osimertinib (HR= 0.77; 95% IC 95%, 0.61 a 0.96; $P=0.02$). (6). Por otro lado, la combinación de amivantamab y lazertinib alcanzó una mediana de SLP fue de 23.72 meses frente a 16.59 meses en el brazo de osimertinib (HR=0.70, $p=0,0002$). (7) El análisis preplanificado de SG, tras una mediana de seguimiento de 37.8 meses, demostró un beneficio estadísticamente significativo (HR=0.75, $p=0,005$) a favor de amivantamab + lazertinib (mediana no alcanzada) versus osimertinib (36.7 meses) (8).

En este contexto, aumolertinib emerge como un nuevo inhibidor de tercera generación, con características farmacológicas potencialmente favorables. Aumolertinib es un inhibidor irreversible del dominio tirosina quinasa del EGFR, diseñado para unirse covalentemente al residuo Cys797 del receptor (9). Presenta actividad frente a mutaciones sensibilizantes del EGFR y frente a la mutación de resistencia T790M, manteniendo una elevada selectividad frente al receptor mutado en comparación con el EGFR wild-type.

Desde el punto de vista estructural, aumolertinib comparte similitudes con otros inhibidores de tercera generación, si bien incorpora modificaciones que podrían mejorar su perfil farmacológico, como es la sustitución de un grupo ciclopropilo en el nitrógeno del indol, evitando la generación de metabolitos no selectivos que inhiben el EGFR de tipo salvaje durante el metabolismo del fármaco. Además, la sustitución estructural en su molécula se ha asociado en modelos preclínicos a una mayor penetración a través de la barrera hematoencefálica, con ratios cerebro/plasma superiores a los descritos para otros inhibidores.

Esta propiedad resulta especialmente relevante en el contexto del CPNM EGFR mutado, donde la incidencia de metástasis cerebrales es elevada y constituye un determinante clave de morbilidad y mortalidad.

Asimismo, la mayor selectividad frente a EGFR mutado se traduce en una menor inhibición del EGFR wild-type, lo que podría explicar la menor incidencia de toxicidades clásicamente asociadas a esta vía, como rash cutáneo y diarrea (10).

5. EFICACIA

5.1 Tratamiento de primera línea de CPNM avanzado con mutaciones del gen EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R))

La eficacia y la seguridad de Aumseqa para el tratamiento de sujetos con CPNM localmente avanzado o metastásico portadores de mutaciones de sensibilización a los TKI del EGFR, que no habían recibido ningún tratamiento sistémico, se evaluaron en un estudio clínico de fase 3 denominado AENEAS (11).

5.1.1: Diseño del estudio

El estudio AENEAS fue un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado y doble ciego realizado en 53 centros en China. Incluyó pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones sensibilizantes del EGFR (deleción del exón 19 o L858R), sin tratamiento previo con inhibidores de EGFR ni terapia sistémica previa en enfermedad avanzada. Los pacientes debían presentar al menos una lesión medible según RECIST 1.1 y se permitió la inclusión de metástasis cerebrales asintomáticas y estables que no requirieran tratamiento con corticoides durante al menos dos semanas previas al inicio del tratamiento. Se asignó aleatoriamente a un total de 429 sujetos en una razón de 1:1 para recibir Aumseqa (110 mg una vez al día, n = 214) o gefitinib (250 mg una vez al día, n = 215). La aleatorización se estratificó según el tipo de mutación del EGFR (deleción del exón 19 o L858R) y la presencia de metástasis en el SNC (sí o no).

El tratamiento se mantuvo hasta progresión de la enfermedad, retirada del consentimiento, aparición de toxicidad inaceptable o cumplimiento de otros criterios de discontinuación. Se permitió continuar el tratamiento más allá de la progresión si el investigador consideraba que el paciente seguía obteniendo beneficio clínico. Tras la progresión, los pacientes del grupo de gefitinib que desarrollaban la mutación T790M eran candidatos a cruzar a tratamiento con aumolertinib.

Las características basales de la población del estudio AENEAS incluyeron una mediana de edad de 59,3 años, con un 31,5% ≥65 años, predominio de mujeres (62,7%) y de pacientes nunca fumadores (69,9%). La totalidad de la población era asiática, con enfermedad mayoritariamente en estadio IV (93,2%) y con histología de adenocarcinoma (98,1%). El 74,8% presentaba un estado funcional ECOG 1 y el 26,8% metástasis en sistema nervioso central. En cuanto al perfil molecular, el 65,5% presentaba deleciones del exón 19 y el 34,5% mutación L858R. Las características basales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Características basales demográficas y patológicas de los pacientes(16)

Characteristic	Aumolertinib (n = 214)	Gefitinib (n = 215)
Age, years		
Median	59	62
Range	32-78	25-81
Sex, No. (%)		
Male	80 (37.4)	80 (37.2)
Female	134 (62.6)	135 (62.8)
Smoking history, No. (%)		
Former	49 (22.9)	64 (29.8)
Current	9 (4.2)	7 (3.3)
No	156 (72.9)	144 (67.0)
Race, No. (%)		
Asian	214 (100)	215 (100)
EGFR mutation, No. (%)		
Exon 19 deletion	140 (65.4)	141 (65.6)
L858R	74 (34.6)	74 (34.4)
Tumor staging, No. (%)		
IIIB	12 (5.6)	17 (7.9)
IV	202 (94.4)	198 (92.1)
Pathologic type, No. (%)		
Adenocarcinoma	210 (98.1)	211 (98.1)
Others	4 (1.9)	4 (1.9)
CNS metastases, No. (%)		
Yes	56 (26.2)	59 (27.4)
No	158 (73.8)	156 (72.6)
ECOG performance score, No. (%)		
0	51 (23.8)	54 (25.1)
1	160 (74.8)	159 (74.0)

Abbreviation: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

5.1.2: Objetivos

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por el investigador. Entre los objetivos secundarios se incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y la profundidad de respuesta.

La respuesta tumoral fue evaluada por los investigadores y mediante revisión central independiente, según criterios RECIST 1.1. Las evaluaciones radiológicas se

realizaron al inicio y cada 6 semanas hasta los 15 meses, y posteriormente cada 12 semanas. Se requirió evaluación basal del sistema nervioso central.

Los acontecimientos adversos se registraron y clasificaron según los criterios CTCAE versión 4.03 del National Cancer Institute, hasta 28 días tras la última dosis del tratamiento.

5.1.3 Resultados

Con una mediana de seguimiento de 20,5 meses en el grupo de aumolertinib y de 20,7 meses en el grupo de gefitinib, Aumolertinib demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a gefitinib, con una mediana de 19,3 meses frente a 9,9 meses, respectivamente, lo que supone una reducción del riesgo de progresión o muerte del 54% (HR 0,46; IC 95%: 0,36–0,60; $p < 0,0001$).

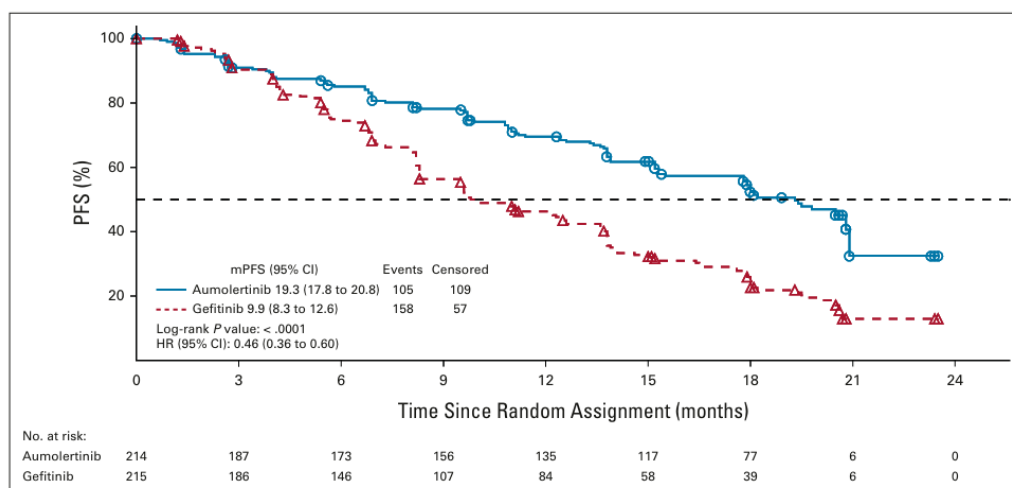


Figura 1. Curvas de Kaplan Meier de SLP valorada por criterio del investigador (Objetivo primario)

Aumolertinib mostró en los diferentes ubgrupos, incluyendo los subgrupos preespecificados (tipo de mutación de EGFR y presencia de metástasis en SNC).

En pacientes con delección del exón 19, la mediana de SLP fue de 20,8 meses con aumolertinib frente a 12,3 meses con gefitinib (HR 0,39; $p < 0,0001$). En aquellos con mutación L858R, la mediana de SLP fue de 13,4 frente a 8,3 meses, respectivamente (HR 0,60; $p = 0,0102$). En el subgrupo con metástasis cerebrales, la mediana de SLP fue de 15,3 meses con aumolertinib frente a 8,2 meses con gefitinib (HR 0,38; $p < 0,0001$), mientras que en pacientes sin afectación del SNC fue de 19,3 frente a 12,6 meses (HR 0,51; $p < 0,0001$).

En el análisis actualizado (FLID: 6 de agosto de 2021), con una mediana de seguimiento de 26,2 meses en el grupo de aumolertinib y de 26,3 meses en el grupo de gefitinib, se confirmó el beneficio en SLP. La mediana de SLP fue de 19,8 meses

con aumolertinib frente a 9,7 meses con gefitinib (HR 0,45; IC 95%: 0,35–0,57; $p < 0,0001$).

En el análisis actualizado de supervivencia global (FLID: 30 de septiembre de 2022), con un total de eventos de muerte en el 50,9% de los pacientes tratados con aumolertinib frente al 58,6% en el grupo de gefitinib; la mediana de supervivencia global fue de 39,16 meses en el brazo de aumolertinib frente a 31,15 meses en el brazo comparador.

La tasa de respuesta objetiva (TRO) y la tasa de control de la enfermedad (TCE) fueron similares entre ambos grupos, con una TRO del 73,8% para aumolertinib frente al 72,1% con gefitinib, y una TCE del 93,0% frente al 96,7%, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,6939$ y $p = 0,0884$). Tampoco se observaron diferencias en la profundidad de respuesta (45% vs 42%; $p = 0,1688$).

Sin embargo, la duración de la respuesta (DR) fue significativamente superior con aumolertinib, con una mediana de 18,1 meses frente a 8,3 meses con gefitinib (HR 0,38; IC 95%: 0,28–0,51; $p < 0,0001$). Entre los pacientes respondedores, se produjo progresión o muerte en el 45,6% de los tratados con aumolertinib frente al 72,9% en el grupo de gefitinib.

5.1.3.1 Eficacia en SNC

Se comunicaron los resultados de eficacia en un análisis *post hoc*. La evaluación basal del SNC fue obligatoria en el screening, realizándose el seguimiento con la misma técnica y con revisión central independiente (BICR). Se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas y estables sin necesidad de corticoides en las dos semanas previas. (12)

La presencia de metástasis cerebrales definió la población cFAS, mientras que la cEFR incluyó pacientes con al menos una lesión medible ≥ 10 mm. De los 429 pacientes del estudio AENEAS, 106 (24,7%) presentaban metástasis en SNC (cFAS), y 60 tenían lesiones medibles (cEFR).

En la población cFAS, aumolertinib mostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión intracraneal (SLP SNC), con una mediana de 29,0 meses frente a 8,3 meses con gefitinib (HR 0,31; IC 95%: 0,17–0,56; $p < 0,001$), resultados consistentes en la población evaluable (cEFR; HR 0,26; IC 95%: 0,11–0,57; $p < 0,001$).

Aumolertinib también alcanzó mayores tasas de respuesta completa intracraneal (cEFR: 14,3% vs 0%; cFAS: 23,5% vs 5,5%) y una tendencia a mayor tasa de respuesta objetiva en SNC, sin diferencias estadísticamente significativas (cEFR: 85,7% vs 75,0%; cFAS: 62,7% vs 49,1%).

Además, la duración de la respuesta intracraneal fue significativamente superior con aumolertinib (cEFR: 27,7 vs 6,9 meses; HR 0,15; IC 95%: 0,05–0,41; $p < 0,001$), con resultados similares en la población global con afectación cerebral.

5.2 CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación del gen EGFR tratados previamente

En el estudio HS-10296-12-01 (APOLLO), un ensayo abierto, de un solo brazo, se evaluaron la seguridad y eficacia de aumolertinib a la dosis recomendada de 110 mg una vez al día en pacientes con CPNM avanzado portadores de la mutación EGFR T790M. (13)

Los pacientes debían presentar confirmación de dicha mutación mediante análisis en laboratorio central, utilizando una muestra de biopsia obtenida tras la progresión a un tratamiento previo con inhibidores de EGFR. El objetivo principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluada mediante revisión central independiente (CRI).

En la parte 2 del estudio APOLLO, se incluyeron 244 pacientes adultos tratados con aumolertinib a 110 mg una vez al día hasta progresión, toxicidad inaceptable o retirada. Los pacientes presentaban una mediana de edad de 61 años (rango: 27–87), con un estado funcional ECOG 0 en el 34,8% y ECOG 1 en el 65,2%, siendo todos de origen asiático. El 99,2% de los tumores correspondían a adenocarcinomas. En cuanto al perfil molecular, la mutación T790M coexistía con deleciones del exón 19 en el 63,5% de los casos y con la mutación L858R en el 34,8%, siendo infrecuentes otras mutaciones (1,6%). Todos los pacientes habían recibido previamente tratamiento con inhibidores de EGFR de generaciones previas, incluyendo afatinib, erlotinib, gefitinib o icotinib.

Con una mediana de seguimiento de 19,4 meses, la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 68,9% y la tasa de control de la enfermedad (TCE) del 93,4%. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue ligeramente superior a 12 meses, y la mediana de duración de la respuesta (DoR) superior a 15 meses. Los resultados fueron consistentes independientemente del tipo de mutación (deleción del exón 19 o L858R).

En el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales basales (n=88), la TRO fue del 60,9%, con una TCE del 91,3%, una SLP mediana de 11,8 meses y una DoR de 12,5 meses; se observó una respuesta completa intracraneal en un paciente (154).

En el análisis actualizado (seguimiento mediano de 34,5 meses), la mediana de supervivencia global (SG) fue de 30,2 meses, con una tasa de SG a 24 meses del 57,5%. La SG fue inferior en pacientes con metástasis cerebrales (19,1 meses) frente a aquellos sin afectación del SNC (36,4 meses). (15)

6. SEGURIDAD

Los datos de seguridad incluidos en esta sección proceden de 545 pacientes con CPNM con mutación de EGFR tratados con aumolertinib a la dosis de 110 mg una vez al día. Estos datos se obtienen de dos estudios multicéntricos fundamentales: el ensayo fase III AENEAS, en primera línea de tratamiento, y el estudio fase I/II APOLLO, en pacientes previamente tratados.

Las reacciones adversas más frecuentes con aumolertinib fueron elevación de AST (40,4%), hiponatremia (37,2%), elevación de ALT (33,0%), aumento de CPK (31,7%),

disminución de leucocitos (30,6%), disminución de plaquetas (29,4%), infecciones respiratorias altas (23,3%) y exantema (22,8%).

Entre las reacciones adversas de grado ≥ 3 , la más frecuente fue la elevación de CPK (7,5%).

Las reacciones adversas graves más comunes incluyeron tromboembolia venosa (4,2%), infecciones respiratorias bajas o pulmonares (2,8%) e infección urinaria (1,1%).

La interrupción definitiva del tratamiento por toxicidad fue poco frecuente (2,2%), siendo la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) la causa más habitual, aunque con baja incidencia (0,4%).

6.1 Efectos adversos de especial interés:

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se notificó EPI en el 2,9% de los pacientes (1 caso mortal). La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 124 días (rango: 2–932) y hasta su resolución de 41 días (14–702).

Insuficiencia cardíaca

Se observó en el 0,7% de los pacientes (grado ≥ 3 : 0,4%). La mediana de aparición fue de 249 días (84–381) y de resolución de 35 días (22–160). Se registró un fallecimiento. Un 0,7% presentó descenso de FEVI $\geq 10\%$ hasta $< 50\%$, y un 3,5% descenso $\geq 15\%$ manteniendo FEVI $\geq 50\%$.

Prolongación del intervalo QTc

Ocurrió en el 9,4% de los pacientes (grado ≥ 3 : 0,7%). La mediana de aparición fue de 22 días (1–839) y de resolución de 100 días (1–1068). Un 1,3% presentó eventos sintomáticos (0,7% graves), incluyendo síncope y arritmias ventriculares. Se registraron dos fallecimientos. El 0,9% presentó QTcF > 500 ms y el 4,2% incremento > 60 ms.

Diarrea

Se notificó en el 13,2% de los pacientes (grado ≥ 3 : 0,7%). La mediana de aparición fue de 27 días (1–1046) y de resolución de 13 días (1–846). Se registraron eventos graves en el 0,6%.

Elevación de CPK y rabdomiólisis

El aumento de CPK se observó en el 31,7% de los pacientes (grado ≥ 3 : 7,5%). La mediana de aparición fue de 64 días (1–926) y de resolución de 215 días (4–1156). La rabdomiólisis se notificó en el 2,6%.

Disfunción hepática

Se notificó en el 37,4% de los pacientes (grado ≥ 3 : 3,7%). La mediana de aparición fue de 44 días (1–841) y de resolución de 62 días (2–1036). Elevaciones de AST y ALT se observaron en el 21,7% y 20,2%, respectivamente. La hepatotoxicidad grave fue infrecuente (0,2%).

Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)

Se observó en el 7,2% de los pacientes (grado ≥ 3 : 3,1%). La mediana de aparición fue de 229 días (8–1087) y de resolución de 142 días (7–830). Incluyó embolia pulmonar (3,9%), trombosis venosa (2,9%) y trombosis venosa profunda (1,7%).

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Aumolertinib está disponible para uso clínico exclusivamente en China, donde fue aprobado por la NMPA con el nombre de Ameile®. No cuenta con aprobación de la FDA ni de la EMA.

En población china, la relevancia del beneficio clínico es:

En el EC AENEAS se demostró que aumolertinib duplica la SLP frente a gefitinib en primera línea (19.3 vs 9.9 meses; HR 0.46).

APOLLO estableció la eficacia de aumolertinib en segunda línea con una TRO del 68.9% y SLP de 12.4 meses en pacientes T790M+.

La eficacia SNC es notable en ambos escenarios: en AENEAS, la SLP-SNC alcanzó 29.0 meses (la más prolongada entre TKI 3G en primera línea), mientras que en APOLLO la TRO-SNC fue del 60.9% con duración de respuesta de 12.5 meses.

Aprobaciones en China son:

Segunda línea (marzo 2020): CPNCP localmente avanzado o metastásico con mutación T790M tras progresión con TKI-EGFR previo (basado en el ensayo APOLLO).

Primera línea (diciembre 2021): CPNCP localmente avanzado o metastásico con delección del exón 19 o mutación L858R (basado en el ensayo AENEAS).

Consolidación: CPNCP localmente avanzado irresecable con mutación EGFR (ex19del o L858R) sin progresión tras quimiorradioterapia basada en platino.

Adyuvancia (mayo 2025): CPNCP resecado con mutación EGFR ex19del o L858R (basado en el ensayo ARTS)

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Aumolertinib es un inhibidor de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de tercera generación, oral e irreversible, aprobado en China por la NMPA.

En comparación con osimertinib, TKI de referencia en España y Europa, existen diferencias preclínicas y de diseño molecular, aunque ambos comparten un mecanismo

de acción basado en la inhibición irreversible del EGFR mutante, con selectividad frente al EGFR wild-type.

Ambos fármacos presentan un esqueleto de 2-aminopirimidina y un grupo acrilamida que permite la unión covalente a Cys797. Aumolertinib incorpora un grupo ciclopropilo, lo que podría conferir mayor estabilidad metabólica y diferencias en sus propiedades farmacocinéticas y de seguridad. En este sentido, presenta una vida media más corta (~9,6 h) frente a osimertinib (~48 h). Su metabolito (HAS-719) muestra limitada penetración en la barrera hematoencefálica (10).

Ambos son selectivos para EGFR mutado, si bien la menor incidencia de rash y diarrea con aumolertinib sugiere una posible mayor selectividad funcional frente al EGFR wild-type, sin comparaciones directas disponibles.

En cuanto a la actividad en SNC, osimertinib ha demostrado una elevada penetración de la BHE en modelos preclínicos. Aumolertinib también muestra actividad en SNC en modelos experimentales, aunque su metabolito presenta escasa penetración.(16)

Respecto a la eficacia en primera línea, comparaciones indirectas de los dos ensayos clínicos fase III pivotaes muestran resultados similares.

Parámetro	Aumolertinib 110 mg (AENEAS)	Osimertinib 80 mg (FLAURA)
Comparador	Gefitinib	Gefitinib/Erlotinib
SLP mediana	19.3 meses	18.9 meses
HR para SLP	0.46 (vs gefitinib)	0.46 (vs 1ª gen TKI)
TRO	73.8%	80%
Duración de respuesta	18.1 meses	17.2 meses

No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente aumolertinib frente a osimertinib, por lo que la evidencia comparativa procede de análisis indirectos, metaanálisis en red y estudios retrospectivos.

En un estudio retrospectivo en pacientes con mutación L858R, ambos fármacos mostraron una eficacia comparable en términos de supervivencia libre de progresión (SLP): 19,4 meses con aumolertinib frente a 18,5 meses con osimertinib (HR 0,92; p=0,69), sin diferencias significativas entre subgrupos (17).

En relación con la actividad en sistema nervioso central, ambos fármacos presentan capacidad de penetración de la barrera hematoencefálica. En el subanálisis del estudio AENEAS, aumolertinib alcanzó una SLP intracraneal de 29,0 meses frente a 8,3 meses con gefitinib (HR 0,31), con una tasa de respuesta intracraneal del 85,7%. Por su parte, en el estudio FLAURA, osimertinib mostró una tasa de respuesta intracraneal del 91% frente al 68% con TKI de primera generación.

La comparación de SG entre AENEAS y FLAURA no puede realizarse de forma directa y concluyente, ya que los datos de SG del ensayo AENEAS permanecen inmaduros y no se han publicado resultados finales de SG para aumolertinib en primera línea, mientras que FLAURA cuenta con datos maduros de SG.

Respecto a la eficacia en segunda línea, no existe una comparación directa entre aumolertinib y osimertinib. La evidencia disponible proviene de ensayos con diseños diferentes: el ensayo registracional APOLLO (fase 2, brazo único) para aumolertinib y el ensayo AURA3 (fase 3, aleatorizado vs quimioterapia) para osimertinib.

Parámetro	Aumolertinib (APOLLO)	Osimertinib (AURA3)
Diseño	Fase 2, brazo único	Fase 3, aleatorizado vs platino-pemetrexed
N (pacientes T790M+)	244	279 (brazo osimertinib)
Población	Exclusivamente china	Multinacional
TRO (ORR)	68.9% (IC 95%: 62.6–74.6)	71% (IC 95%: 65–76)
TCE (DCR)	93.4%	93% (estimado)
SLP mediana	12.4 meses (IC 95%: 9.7–15.0)	10.1 meses (IC 95%: 8.3–12.3)
Duración de respuesta mediana	15.1 meses	11.0 meses (estimado FDA)
SG mediana	No reportada en APOLLO	26.8 meses (vs 22.5 QT; HR 0.87; p = 0.277)
SLP en metástasis SNC	CNS-ORR: 60.9%; CNS-DCR: 91.3% (n=23)	SLP SNC: 8.5 meses (vs 4.2 QT)

Es relevante señalar que la SLP numéricamente superior observada con aumolertinib (12,4 vs 10,1 meses) no permite establecer conclusiones de superioridad, dado que el estudio APOLLO es un ensayo de un solo brazo, sin comparador activo, y sujeto a potenciales sesgos derivados de diferencias en la selección de pacientes, criterios de elegibilidad y evaluación de la respuesta.

En el contexto de práctica clínica real, un estudio retrospectivo en segunda línea (n=96) mostró una SLP mediana de 15,17 meses y una SG mediana de 21,27 meses con aumolertinib. Estos resultados son globalmente comparables a los descritos con osimertinib en pacientes T790M+, donde la SLP oscila entre 10,7 y 15,2 meses y la SG entre 16,3 y 26,8 meses en estudios de vida real.

Con respecto al perfil de efectos secundarios, la diferencia más notable es que aumolertinib presenta menor incidencia de rash y diarrea (eventos mediados por inhibición de EGFR wild-type), pero una mayor incidencia de elevación de CPK, que es generalmente asintomática, reversible y manejable con ajuste de dosis. Un reporte de caso documentó el cambio exitoso de osimertinib a aumolertinib en un paciente con cardiotoxicidad inducida por osimertinib, sugiriendo un perfil cardiovascular potencialmente diferente (18).

En la actualidad, las combinaciones terapéuticas como osimertinib más quimioterapia y amivantamab más lazertinib se están consolidando como nuevos estándares en primera línea, tras demostrar mejoras significativas tanto en supervivencia libre de progresión como en supervivencia global frente a osimertinib en monoterapia.

Aunque no es posible realizar comparaciones directas, desde un punto de vista indirecto y puramente descriptivo, los resultados de aumolertinib en monoterapia parecen menos favorables en términos de eficacia. En este sentido, un metaanálisis en red identificó diferencias significativas en SLP, siendo la combinación de osimertinib con quimioterapia superior a aumolertinib en monoterapia (HR 0,61; IC 95%: 0,40–0,93).

Un aspecto favorable de aumolertinib es la consistencia de su desarrollo clínico en diferentes escenarios de la enfermedad. Además del contexto metastásico, se están explorando estrategias en estadios localmente avanzados y precoces, como el ensayo POLESTAR (19) en consolidación tras quimiorradioterapia en CPNCP estadio III irresecable EGFR-mutado, y el estudio ARTS (20) en el contexto adyuvante en enfermedad resecada estadio II–IIIB. Asimismo, datos recientes del ensayo ACROSS2 (21) sugieren actividad prometedora de la combinación de aumolertinib con quimioterapia basada en platino.

No obstante, la principal limitación del desarrollo clínico de aumolertinib radica en que la evidencia disponible procede fundamentalmente de población asiática, lo que condiciona la extrapolación de los resultados a poblaciones europeas y americanas.

En este contexto, el ensayo fase 3 global en curso TREBLE (NCT05493501), que compara aumolertinib ± quimioterapia frente a osimertinib en primera línea, será clave para definir su posicionamiento terapéutico (21). Este estudio constituye el primer ensayo comparativo directo frente a osimertinib e incorpora una población internacional, lo que permitirá evaluar la robustez y generalización de los resultados observados hasta la fecha.

Como **CONCLUSIÓN**, Aumolertinib es un inhibidor de EGFR de tercera generación que ha demostrado una eficacia clínicamente relevante en pacientes con CPNCP avanzado con mutaciones activadoras de EGFR, con resultados globalmente comparables a osimertinib en términos de supervivencia libre de progresión en análisis indirectos. Sin embargo, la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados comparativos directos limita la posibilidad de establecer conclusiones definitivas sobre su posicionamiento relativo frente al estándar actual.

En el contexto terapéutico actual, caracterizado por la incorporación de estrategias combinadas como osimertinib más quimioterapia o amivantamab más lazertinib, no es posible realizar comparaciones válidas con aumolertinib en monoterapia. No obstante, los datos indirectos disponibles sugieren que estas combinaciones ofrecen un mayor beneficio en eficacia, con lo cual es difícil establecerlo como una alternativa terapéutica a osimertinib, y mucho menos a terapias en combinación.

Aumolertinib presenta además un perfil de seguridad diferenciado, con menor incidencia de toxicidades cutáneas y gastrointestinales, y mayor frecuencia de elevación de CPK,

generalmente manejable, lo que podría tener implicaciones clínicas en determinados perfiles de pacientes.

La principal limitación del desarrollo clínico de aumolertinib es que la evidencia disponible procede mayoritariamente de población asiática, lo que condiciona la extrapolación de los resultados a poblaciones europeas y americanas. En este sentido, los resultados del ensayo fase III global TREBLE serán determinantes para definir su posicionamiento definitivo en la práctica clínica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2025. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-264.
3. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR mutated advanced NSCLC. *NEJM* 2018; 378: 113-115.
4. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *NEJM* 2020; 382: 41-50.
5. Planchard D, Jänne PA, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948. doi: 10.1056/NEJMoa2306434. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37937763.
6. Jänne PA, Planchard D, et al. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2026 Jan 1;394(1):27-38. doi: 10.1056/NEJMoa2510308. Epub 2025 Oct 17. PMID: 41104938.
7. Cho BC, Lu S, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2024 Oct 24;391(16):1486-1498. doi: 10.1056/NEJMoa2403614. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38924756.
8. Yang JC, Lu S, et al. Overall Survival with Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2025 Oct 30;393(17):1681-1693. doi: 10.1056/NEJMoa2503001. Epub 2025 Sep 7. PMID: 40923797.
9. Lu S, Wang Q, Zhang G, et al. OA02.03 The third generation EGFR inhibitor (EGFR-TKI) HS-10296 in advanced NSCLC patients with resistance to first generation EGFR TKI. Paper presented at: IASLC, 2019 World Conference on Lung Cancer. September 7–10, 2019; Barcelona, Spain.
10. Yang JC, Camidge DR, et al. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Almonertinib (HS-10296) in Pretreated Patients With EGFR-Mutated Advanced NSCLC: A Multicenter, Open-label, Phase 1 Trial. *J Thorac Oncol*. 2020 Dec;15(12):1907-1918. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.001. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32916310.

11. Lu S, Dong X, Jian H, Chen J, Chen G, Sun Y, Ji Y, Wang Z, Shi J, Lu J, et al. AENEAS: a randomized phase III trial of aumolertinib versus gefitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with EGFR exon 19 deletion or L858R mutations. *J Clin Oncol*. 2022;40(27):3162-3171. doi:10.1200/JCO.21.02641.
12. Lu S, Dong X, Jian H, Chen J, Chen G, Sun Y, Ji Y, Wang Z, Shi J, Lu J, et al. Central nervous system efficacy of aumolertinib versus gefitinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer: data from a randomized phase III trial (AENEAS). *Cancer Commun (Lond)*. 2024;44(9):1005-1017. doi:10.1002/cac2.12594.
13. Gao P., Zhang F., Tong Z., et al. Discovery of a third generation EGFR inhibitor which is highly selective and potent against both resistant and activating EGFR mutations for NSCLC therapy [abstract no. 3063]. In: 2016 AACR meeting. 2016.
14. Lu S, Wang Q, Zhang G, et al. Efficacy of aumolertinib (HS 10296) in patients with advanced EGFR T790M+ NSCLC: updated post-National Medical Products Administration approval results from the APOLLO registrational trial. *J Thorac Oncol*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.024>.
15. Lu S, Wang Q, Zhang G et al. Final results of APOLLO study: overall survival (OS) of aumolertinib in patients with pretreated EGFR T790M positive locally advanced or metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) [abstract no. 1208P plus poster]. *Ann Oncol*. 2021;32(Suppl 5):S962
16. Mei T, Wang T, Xu T, Zhou Q. Comparing the effectiveness and safety of first-line interventions in patients with advanced epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer, with particular focus on brain metastatic status: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2025;40:103776. doi:10.1016/j.clon.2025.103776.
17. Yao X, Li R, Dong X, Li Y, Li Y. Efficacy of almonertinib versus osimertinib as first-line treatment for non-small cell lung cancer with EGFR L858R mutation and prognostic analysis: a retrospective comparative cohort study. *Cancer Med*. 2025;14(23):e71422. doi:10.1002/cam4.71422
18. Zhang Q, Liu H, Yang J. Aumolertinib effectively reduces clinical symptoms of an EGFR L858R-mutant non-small cell lung cancer case coupled with osimertinib-induced cardiotoxicity: case report and review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:833929. doi:10.3389/fendo.2022.833929.
19. J. Yu, X. Meng, H. Ge, Q. Liu, F. Ning, Y. Cheng, J. Wang, X. Zhang, G. Wu, J. Chen PL04. 13 aumolertinib maintenance after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: interim results of the phase III study (POLESTAR). *WCLC2419* (2024), pp. S6-S7.
20. Zhang L, Zhang X, Wu L, Xing W, Liu C, Zhang P, Chen K, Shi J, Xu S, Zhang X, et al. Aumolertinib as adjuvant therapy in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer (ARTS): a double-blind, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2026;27(2):159-168. doi:10.1016/S1470-2045(25)00643-6.
21. Duan JC, Zhong J, Sun BY, Zhao WH, Wu L, Fei KL, Chu Q, Guo QS, Song QB, Yu Y, et al. Aumolertinib with carboplatin-pemetrexed versus aumolertinib for non-small cell lung

cancer with EGFR and concomitant tumor suppressor genes (ACROSS2): an open-label, multicenter, randomized phase 3 study. *CA Cancer J Clin.* 2026;76(2):e70071. doi:10.3322/caac.70071.

22. Johnson M, Miller V, Patel S, et al. Aumolertinib with chemotherapy or alone compared with osimertinib in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (TREBLE). *J Clin Oncol.* 2023.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El autor de este informe ha participado en eventos educativos, como consultor y recibido soporte de viaje y estancia para la asistencia de reuniones científicas por parte de Roche, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, MSD Oncology, Janssen, Regeneron, BeOne, Takeda, Pierre Fabre, Amgen y Eli Lilly.