

1. TÍTULO.

Informe SEOM de evaluación de amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) avanzado con deleciones del exón 19 (del19) o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del *EGFR* tras el fracaso de un tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) del *EGFR*.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Amivantamab (Rybrevant) está indicado (1):

- en combinación con lazertinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNMP avanzado con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del *EGFR*.
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del *EGFR* tras el fracaso de un tratamiento previo con un TKI del *EGFR*.
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de la inserción en el exón 20 de *EGFR*.
- en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de la inserción en el exón 20 de *EGFR* tras el fracaso de un tratamiento de quimioterapia basada en platino.

La dosis recomendada de amivantamab, según el tipo de indicación, y debiendo continuar su tratamiento hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad, se resume en:

	Combinación	Monoterapia
< 80 Kg	1400 mg semanal (semanas 1-4) 1750 mg cada 3 semanas (semana 7 en adelante)	1050 mg semanal (semanas 1-4) 1050 mg cada 2 semanas (semana 5 en adelante)
≥ 80 Kg	1750 mg semanal (semanas 1-4) 2100 mg cada 3 semanas (semana 7 en adelante)	1400 mg semanal (semanas 1-4) 1400 mg cada 2 semanas (semana 5 en adelante)

Amivantamab está aprobado por la Administración norteamericana de Alimentos y Medicamentos (FDA) en monoterapia desde el 21 de mayo de 2021, así como en combinación con carboplatino y pemetrexed desde el 01 de marzo de 2024 (2) para las indicaciones de CNMP avanzado con mutaciones activadoras de la inserción en el exón

20 de *EGFR*. Con fecha del 19 de agosto y 19 de septiembre de 2024, se ha ampliado su aprobación para pacientes con CNMP portadores de la del19 o mutación de sustitución L858R en el exón 21 del *EGFR* en primera línea en combinación con lazertinib y tras el fracaso de un tratamiento previo con un TKI del *EGFR* (3), respectivamente.

En relación con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), su Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) aprobó el 9 de diciembre de 2021 amivantamab en monoterapia para pacientes con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de la inserción en el exón 20 de *EGFR* tras el fracaso de un tratamiento de quimioterapia basada en platino, ampliando esta recomendación a su combinación en primera línea con carboplatino y pemetrexed con fecha del 27 de junio de 2024. Con fecha del 27 de agosto de 2024, esta aprobación se ha extendido para pacientes con CNMP portadores de la del19 o mutación de sustitución L858R en el exón 21 del *EGFR* tras el fracaso de un tratamiento previo con un TKI del *EGFR* (4).

Amivantamab obtiene una puntuación de 3 en la escala de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS v1.1) de valoración de beneficio clínico para las tres indicaciones con aprobación EMA antes mencionadas (5).

En la actualidad, amivantamab está incluido en las guías de tratamiento de la ESMO (6), pero sólo como estrategia de tratamiento en monoterapia tras quimioterapia basada en platino para pacientes con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de la inserción en el exón 20 de *EGFR*, mientras que la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO-NCCN) contempla sus cuatro indicaciones (7). Dado que la última guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) no ha sido actualizada (8), no aparece ninguna indicación de amivantamab para CNMP avanzado con mutaciones de *EGFR*.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME.

Noviembre de 2024

4. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de pulmón (CP) supone la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (9). En España, se estima que 32.768 nuevos casos de tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón serán diagnosticados (22.483 en hombres y 10.285 en mujeres) durante 2024, con una cifra de mortalidad de 22.727 personas en el año 2022 (10).

La edad media al diagnóstico del CP oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. El tabaco continúa siendo su principal causa (71%): no obstante, se estima que un 25% de los casos se diagnostican en personas que nunca han fumado.

El CP se clasifica en función de su histología en dos grandes grupos: el carcinoma microcítico de pulmón o de células pequeñas (15-20%) y el CNMP (80-85%). Dentro del CNMP, se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo el más frecuente en la actualidad el adenocarcinoma (37-47%), caracterización esencial por su valor pronóstico e implicaciones terapéuticas (11).

Más de dos tercios de los pacientes con CNMP son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad, con una supervivencia estimada a los 5 años variable según el subtipo histológico y la caracterización molecular del tumor, de entre el 18-32% (CNMP sin alteración genómica tratable) hasta el 31-60% (CNMP con alteración genómica tratable) (12).

De acuerdo al consenso SEOM-SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica), nueve alteraciones genómicas (*EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF*, *NTRK*, *MET**ex14*, *RET*, *KRAS*, *PD-L1*) son esenciales en el diagnóstico basal del CNMP subtipo adenocarcinoma y escamoso de pacientes jóvenes (< 50 años) y/o no fumadores (13).

La mutación de *EGFR* está presente en el 18% de los pacientes con CNMP en España de acuerdo a las cifras del registro del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) (14). Esta mutación predomina en pacientes con edad ≥65 años, sexo femenino, no fumadores e histología de adenocarcinoma, con una incidencia acumulada de afectación metastásica del sistema nervioso central (SNC) entre el 25-40%, lo que conlleva un pronóstico sombrío (15). Las mutaciones de *EGFR* más frecuentes son las del19 y las mutaciones puntuales del exón 21 (L858R), que representan el 85-90% del global (16).

El tratamiento recomendado de primera línea para los pacientes con CNMP avanzado portadores de las mutaciones del19 y/o L858R de *EGFR* es un TKI de *EGFR*. Si inicialmente los *EGFR* TKI de primera (erlotinib, gefitinib) y segunda (afatinib) generación demostraron un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) frente a quimioterapia basada en doblete de platino (17,18), incluyendo actividad en el SNC (19), con la opción de tratamiento secuencial con *EGFR* TKI de tercera generación (osimertinib) a la progresión en caso de detección de la mutación de resistencia *EGFR* T790M (20), alcanzando una supervivencia global del 82.3% de pacientes vivos a los 18 meses (21), en la actualidad osimertinib es el tratamiento de elección en primera línea tras los resultados del estudio FLAURA, con un beneficio en términos de SLP (18.9 versus 10.2 meses, HR=0.46, p<0.0001) y SG (38.6 versus 31.8 meses, HR=0.80, p=0.046) frente a erlotinib o gefitinib, con mayor eficacia a nivel del SNC y mejor perfil de toxicidad (22,23).

A pesar de estos resultados, conocemos que la mayoría de los pacientes progresan durante el tratamiento de primera línea con osimertinib (24). Los mecanismos de resistencia más frecuentemente detectados en este escenario serán las alteraciones de *MET* (sobre todo, amplificación de *MET*) y otras mutaciones del gen *EGFR* (C797S, la más frecuente), entre otras (25). Las guías de recomendación de tratamiento recomiendan como opción prioritaria de tratamiento en este contexto la quimioterapia basada en platino (26), con un beneficio histórico en términos de SLP entre 4.5-5.5 meses tras tratamiento con *EGFR* TKI (20,27).

Amivantamab es un anticuerpo biespecífico de los receptores *EGFR* y *MET*, inicialmente aprobado para el tratamiento de pacientes con CNMP avanzado con presencia de la mutación *Ex20ins* de *EGFR* tras el fracaso de un tratamiento basado en quimioterapia con platino, en base a los resultados del estudio de fase I CHRYSALIS (28). Clínicamente, amivantamab también ha demostrado actividad clínica en pacientes con CNMP portadores de un amplio rango de mutaciones de sensibilidad y resistencia de *EGFR* (29), así como en pacientes con CNMP y presencia de la mutación en exón 14 de *MET* (30).

Lazertinib es un *EGFR* TKI de tercera generación, con actividad a nivel del SNC, y demostrada eficacia en pacientes con CNMP y mutaciones tanto activadoras (31) como de resistencia (32) de *EGFR*. Su combinación con amivantamab ofrece sinergia en modelos preclínicos y actividad preliminar en pacientes con CNMP *EGFR* mutado en progresión tras osimertinib (33).

Finalmente, la combinación de quimioterapia con carboplatino-pemetrexed y amivantamab, con o sin lazertinib, ha demostrado potencial capacidad de revertir resistencia en un estudio de fase I con 20 pacientes con CNMP avanzado *EGFR* mutado en progresión tras *EGFR* TKI con una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 50% (34).

Estos datos constituyen el racional del estudio MARIPOSA-2, ensayo clínico diseñado para demostrar la seguridad y eficacia de la combinación de quimioterapia con carboplatino-pemetrexed y amivantamab con o sin lazertinib frente a quimioterapia sólo como tratamiento de los pacientes con CNMP avanzado *EGFR* mutados en progresión tras *EGFR* TKI (35).

5. EFICACIA.

El estudio MARIPOSA-2 es un ensayo clínico de fase III, internacional y randomizado, diseñado para demostrar la seguridad y eficacia de la combinación de amivantamab +/- lazertinib con carboplatino y pemetrexed frente a quimioterapia sólo como tratamiento de los pacientes con CNMP avanzado *EGFR* mutados (del19 o L858R) en progresión tras osimertinib.

Los principales criterios de inclusión del estudio fueron pacientes de ≥ 18 años, ECOG 0-1, diagnóstico confirmado de CNMP avanzado o metastásico portador de la mutación de *EGFR* (Del19 o L858R) tras progresión al tratamiento de osimertinib como línea de tratamiento más reciente. Se permitió la inclusión de pacientes con afectación del SNC asintomática, clínicamente estable, y con una dosis de corticoides invariable. No fue mandatorio el tratamiento previo con cirugía o radioterapia radical.

Desde diciembre de 2021 a abril de 2023, un total de 657 pacientes fueron randomizados 2:2:1 a recibir tratamiento con amivantamab-lazertinib-quimioterapia (n=263) versus quimioterapia (n=263) versus amivantamab-quimioterapia (n=131) en ciclos de 21 días. La dosis de amivantamab fue de 1400 mg (1750 mg si peso ≥ 80 Kg) intravenoso semanal por 4 semanas consecutivas (estando la primera infusión repartida en dos días: 350 mg el ciclo 1 día 1 y el resto en ciclo 1 día 2), seguido de 1750 mg (2100 mg si peso ≥ 80 Kg) cada 3 semanas a partir del ciclo 3 (o semana 7). Lazertinib fue administrado a la dosis de 240 mg/día. Por último, la quimioterapia con carboplatino y pemetrexed fue administrada a la dosis habitual de AUC 5 y 500 mg/m², respectivamente, por 4 ciclos. Amivantamab, lazertinib y pemetrexed continuaron hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad. El diseño del estudio no permitió el ciego debido a las diferencias en la posología de administración y sus necesidades de premedicación. Los criterios de estratificación fueron: línea de tratamiento de osimertinib (primera vs segunda), raza (asiático vs no asiático) y presencia de enfermedad cerebral (si vs no).

Las principales características demográficas de los pacientes incluidos, bien balanceadas entre los tres brazos de tratamiento, fueron una edad mediana de 61-62 años, predominio de sexo femenino (62%), raza asiática (50%) y CNMP subtipo

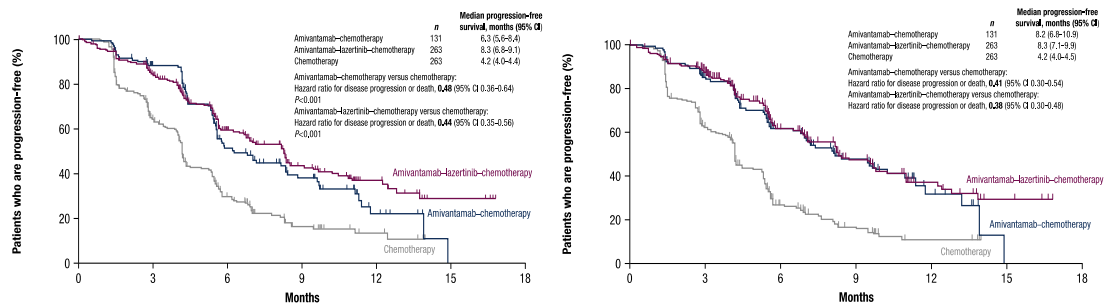
adenocarcinoma (99%). Aunque la mayoría de la población fue nunca fumadora, un 33% de los pacientes incluidos tenían una historia tabáquica previa, existiendo en un 44-46% de la población afectación basal del SNC (46% de los cuales no habían recibido tratamiento de radioterapia cerebral). La mutación de *EGFR* más frecuentemente detectada fue la del19 (67%) frente a la L858R (33%) y un 72% había progresado a osimertinib como primera línea de tratamiento.

Tabla 1: Características de la población incluida en el estudio MARIPOSA-2.

Characteristic	Chemotherapy (n = 263)	Amivantamab— chemotherapy (n = 131)	Amivantamab—lazertinib— chemotherapy (n = 263)
Age			
Median (range), years	62 (31-85)	62 (36-84)	61 (23-83)
Category, n (%)			
<65 years	166 (63)	79 (60)	163 (62)
≥65 years	97 (37)	52 (40)	100 (38)
Sex, n (%)			
Female	157 (60)	81 (62)	168 (64)
Male	106 (40)	50 (38)	95 (36)
Race, n (%)			
Asian	127 (48)	63 (48)	125 (48)
White	123 (47)	60 (46)	129 (49)
Other ^a	13 (5)	8 (6)	9 (3)
Region of enrollment, n (%)			
Asia ^b	126 (48)	67 (51)	131 (50)
Europe ^c	96 (37)	45 (34)	96 (37)
North America	22 (8)	13 (10)	21 (8)
South America	19 (7)	6 (5)	15 (6)
Body weight, kg			
Median (range)	63 (37-118)	63 (39-112)	64 (35-118)
Category, n (%)			
<80 kg	226 (86)	113 (86)	226 (86)
≥80 kg	37 (14)	18 (14)	37 (14)
ECOG performance status, n (%)			
0	101 (38)	55 (42)	92 (35)
1	162 (62)	76 (58)	171 (65)
History of smoking, n (%)			
No	168 (64)	90 (69)	175 (67)
Yes	95 (36)	41 (31)	87 (33)
Unknown	0	0	1 (0.4)
Time from metastatic diagnosis, median (range), months	21.0 (0.1-99.1)	23.0 (0.2-115.3)	21.5 (0.9-115.3)
Histologic type, n (%)			
Adenocarcinoma	260 (99)	130 (99)	260 (99)
Other ^d	3 (1)	1 (1)	3 (1)
History of brain metastases, n (%)			
No prior brain radiation	120 (46)	58 (44)	120 (46)
No prior brain radiation	61 of 120 (51)	24 of 58 (41)	56 of 120 (47)
Type of <i>EGFR</i> mutation, n (%)			
Exon 19 deletion	183 (70)	89 (68)	165 (63)
Exon 21 L858R	79 (30)	42 (32)	98 (37)
Previous osimertinib line of therapy, ^e n (%)			
Osimertinib as first line	181 (69)	97 (74)	185 (70)
Osimertinib as second line	82 (31)	34 (26)	77 (29)

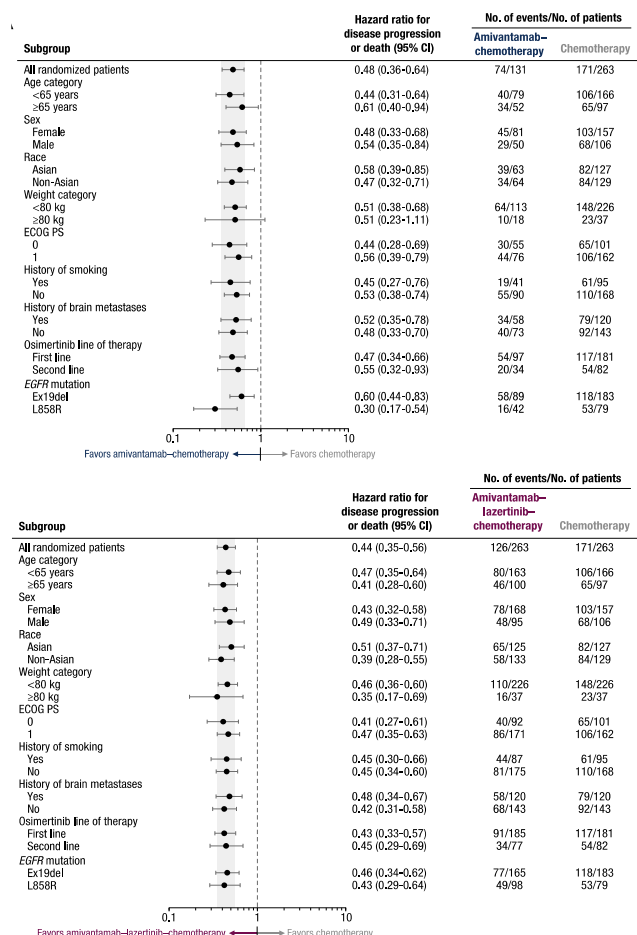
El objetivo primario del estudio fue la SLP para los dos brazos del tratamiento combinado frente a la quimioterapia. La mediana de SLP, medida por un comité de radiólogos independiente, fue de 6.3 meses para los pacientes tratados con amivantamab-quimioterapia y 8.3 meses para los pacientes tratados con amivantamab-lazertinib-quimioterapia, frente a 4.2 meses para los que recibieron quimioterapia sola (HR=0.48 y HR=0.44, p<0.001, respectivamente). La SLP medida por el investigador también resultó favorable para el tratamiento de combinación versus quimioterapia, en este caso con una mediana de 8.2 y 8.3 meses frente a 4.2 meses (HR=0.41 y HR=0.38, respectivamente).

Figuras 1 y 2: SLP evaluada según comité radiológico independiente e investigador.



El beneficio del tratamiento de amivantamab +/- lazertinib con quimioterapia fue consistente para todos los subgrupos analizados, incluyendo las tres variables de estratificación (tipo de mutación de *EGFR*, presencia o no de enfermedad cerebral y tratamiento de osimertinib como primera o segunda línea), en términos de SLP.

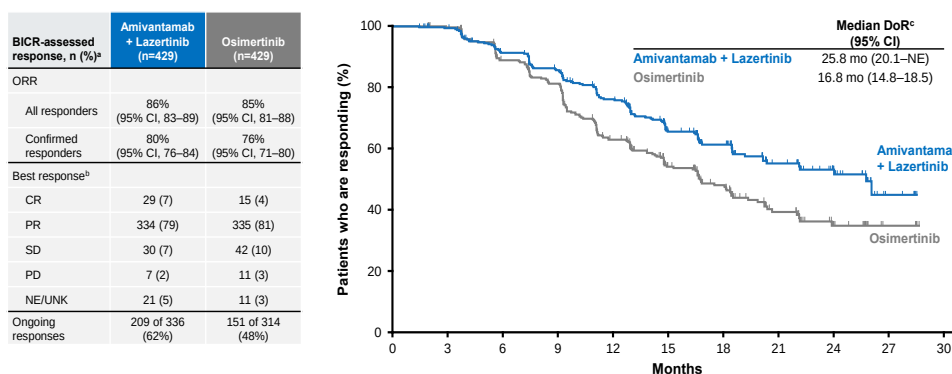
Figuras 3 y 4: Análisis por subgrupos de la SLP según comité radiológico independiente.



Como objetivos secundarios se analizaron la TRO, duración de respuesta, SG, SLP tras el primer tratamiento a la progresión, SLP sintomática, SLP intracranial y seguridad.

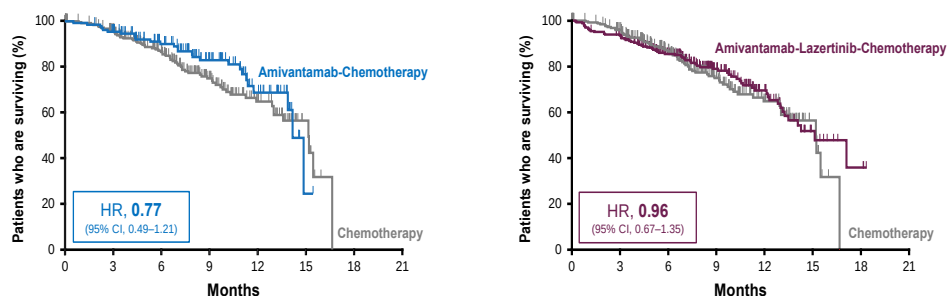
La TRO para el tratamiento de amivantamab-quimioterapia fue del 64% versus 63% para la combinación de amivantamab-lazertinib-quimioterapia, mientras que se redujo al 36% con quimioterapia sólo, con la misma diferencia observada en la duración de la respuesta (6.9 y 9.4 meses para el tratamiento de combinación- amivantamab-quimioterapia y amivantamab-lazertinib-quimioterapia, respectivamente - versus 5.6 meses para la quimioterapia) (36).

Figura 5: Resultados de eficacia en términos de TRO y duración de respuesta.



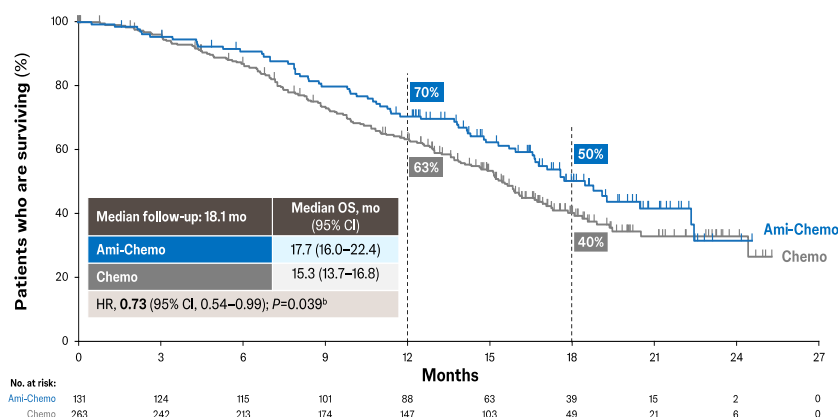
Con una mediana de seguimiento de 8.7 meses para los pacientes en tratamiento con amivantamab-quimioterapia y de 5.4 meses para los pacientes con amivantamab-lazertinib-quimioterapia, no se observaron diferencias en SG frente a quimioterapia (HR=0.77 y HR=0.96, respectivamente).

Figura 6: Análisis preliminar de la SG.



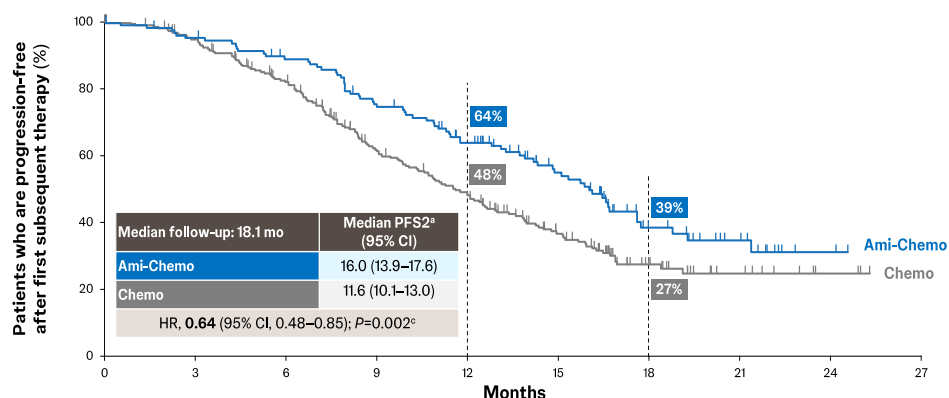
En el segundo análisis interino de SG, pre-especificado tras 18.1 meses de seguimiento, la mediana de SG resultó de 17.7 meses para amivantamab-quimioterapia frente a 15.3 meses para quimioterapia (HR=0.73, P=0.039), con un 10% de beneficio global de pacientes vivos para el tratamiento combinado, estando pendiente el análisis final del estudio para este objetivo (37).

Figura 7: Actualización de SG tras 18 meses de seguimiento



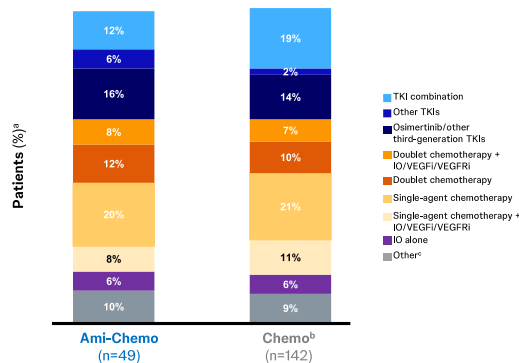
En el análisis de SG resulta importante mencionar los resultados de otros objetivos secundarios incluidos en el estudio MARIPOSA-2, como la SLP mediana tras el primer tratamiento a la progresión (16 meses para el tratamiento de amivantamab-quimioterapia versus 11.6 meses para la quimioterapia sola, HR=0.64, p=0.002) y el número y tipo de tratamiento recibidos en ambas poblaciones.

Figura 8: SLP tras el primer tratamiento a la progresión.



Un 68% de los pacientes tratados con amivantamab-quimioterapia recibieron tratamiento a la progresión frente a un 83% de los pacientes tratados con quimioterapia. La opción de tratamiento mayoritariamente elegida en ambos brazos de tratamiento fue la quimioterapia +/- antiangiogénicos, seguido de osimertinib u otros *EGFR* TKI de tercera generación (a pesar de la exposición previa), sólo o en combinación, lo que pone en valor la importancia de la segunda línea terapéutica en este escenario clínico.

Tabla 2: Opciones terapéuticas a la progresión del estudio MARIPOSA-2.



Otros objetivos secundarios incluidos en el estudio MARIPOSA-2 fueron la SLP intracraneal (*Figura 9*), favorable para los dos tratamientos de combinación (12.5 y 12.8 meses para amivantamab-quimioterapia y amivantamab-lazertinib-quimioterapia, respectivamente) frente a 8.3 meses para la quimioterapia (HR=0.55 y HR=0.58), mejorando la magnitud del beneficio en los pacientes no tratados con radioterapia cerebral (HR=0.36 y HR=0.44), así como el tiempo a la progresión sintomática (*Figura 10*), en estrecha relación con el tiempo al inicio de la siguiente terapia, en ambos casos beneficiosos para amivantamab-quimioterapia versus quimioterapia (16 vs 11.8 meses, HR=0.73 y 12.2 vs 6.6 meses, HR=0.51, respectivamente).

Figura 9: SLP intracraneal de la población global.

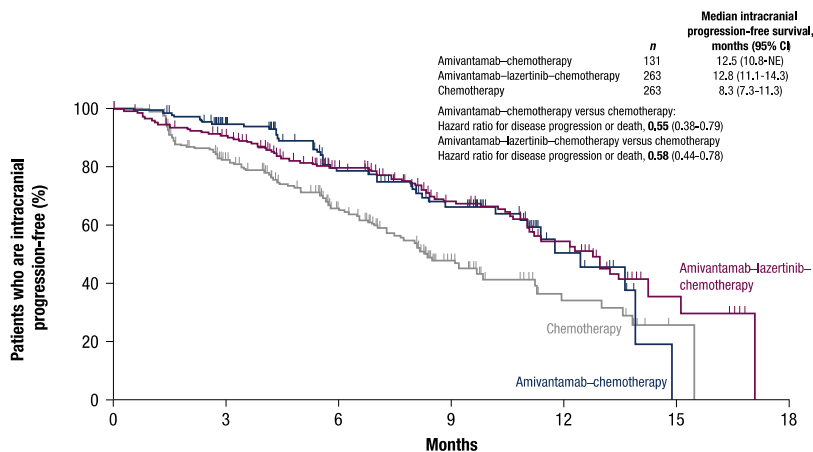
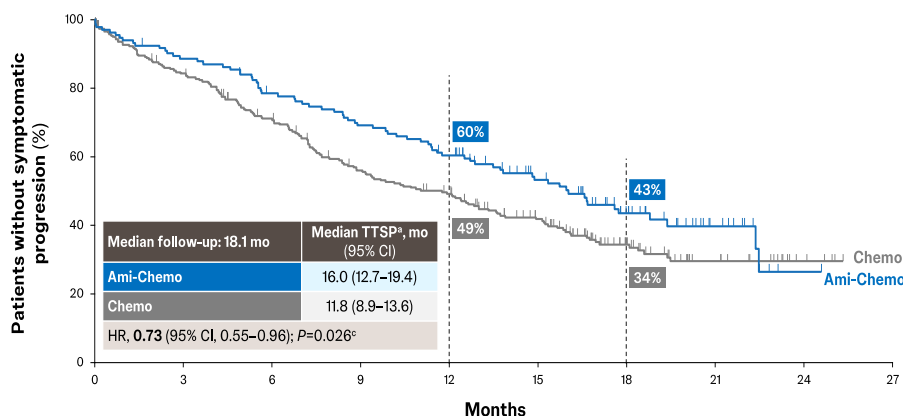


Figura 10: Tiempo a la progresión sintomática de amivantamab-quimioterapia frente a quimioterapia.



6. SEGURIDAD.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio MARIPOSA-2 (35) desarrollaron algún evento adverso (93-100%). La toxicidad severa ($\geq$ grado 3) reportada en los pacientes tratados con amivantamab-quimioterapia fue del 72%, aumentando al 92% para los que recibieron tratamiento con amivantamab-lazertinib-quimioterapia, y finalmente 48% para los pacientes tratados sólo con quimioterapia. El perfil de eventos adversos más frecuentemente descrito (en al menos un 10% de los pacientes tratados) en este contexto fueron la neutropenia (más frecuente), trombocitopenia, anemia y leucopenia, todos ellos en relación con la quimioterapia. En relación con la neutropenia y plaquetopenia, se observó un descenso semanal progresivo de ambos durante el ciclo 1 de tratamiento combinado, recuperando niveles con posterior estabilización a partir del ciclo 2. En este contexto, la incidencia de neutropenia febril fue del 2 y 8% (quimioterapia-amivantamab y triplete), con una probabilidad de sangrado inferior al 3% en ambos casos.

Tabla 3: Perfil de toxicidad del estudio MARIPOSA-2.

Event, n (%)	Chemotherapy (n = 243)		Amivantamab– chemotherapy (n = 130)		Amivantamab–lazertinib– chemotherapy (n = 263)	
Any event	227 (93)		130 (100)		263 (100)	
Grade ≥ 3	117 (48)		94 (72)		242 (92)	
Any serious event	49 (20)		42 (32)		137 (52)	
Any event resulting in death	3 (1)		3 (2)		14 (5)	
Any event leading to:						
Interruptions of any study agent	81 (33)		84 (65)		202 (77)	
Reductions of any study agent	37 (15)		53 (41)		171 (65)	
Discontinuations of any study agent	9 (4)		24 (18)		90 (34)	
Adverse events ^a	All	Grade ≥ 3	All	Grade ≥ 3	All	Grade ≥ 3
Neutropenia ^a	101 (42)	52 (21)	74 (57)	59 (45)	181 (69)	144 (55)
Thrombocytopenia ^b	72 (30)	22 (9)	57 (44)	19 (15)	158 (60)	96 (37)
Infusion-related reaction	1 (0.4)	0	76 (58)	7 (5)	148 (56)	9 (3)
Anemia	97 (40)	23 (9)	51 (39)	15 (12)	141 (54)	48 (18)
Paronychia	1 (0.4)	0	48 (37)	3 (2)	133 (51)	11 (4)
Nausea	90 (37)	2 (1)	58 (45)	1 (1)	131 (50)	16 (6)
Rash	12 (5)	0	56 (43)	8 (6)	126 (48)	17 (6)
Stomatitis	21 (9)	0	41 (32)	1 (1)	120 (46)	24 (9)
Leukopenia	68 (28)	23 (9)	37 (28)	26 (20)	106 (40)	71 (27)
Hypalbuminemia	21 (9)	1 (0.4)	29 (22)	3 (2)	104 (40)	12 (5)
Constipation	72 (30)	0	50 (38)	1 (1)	96 (37)	3 (1)
Decreased appetite	51 (21)	3 (1)	40 (31)	0	85 (32)	7 (3)
Peripheral edema	15 (6)	0	42 (32)	2 (2)	85 (32)	1 (0.4)
Vomiting	42 (17)	1 (0.4)	32 (25)	1 (1)	76 (29)	10 (4)
Fatigue	47 (19)	4 (2)	36 (28)	4 (3)	69 (26)	15 (6)
Diarrhea	16 (7)	1 (0.4)	18 (14)	1 (1)	68 (26)	10 (4)
Asthenia	40 (16)	5 (2)	34 (26)	1 (1)	67 (25)	14 (5)
Dermatitis acneiform	7 (3)	0	26 (20)	5 (4)	62 (24)	17 (6)
Alanine aminotransferase increased	67 (28)	10 (4)	26 (20)	7 (5)	55 (21)	14 (5)
Hypokalemia	15 (6)	6 (2)	24 (18)	6 (5)	55 (21)	16 (6)
COVID-19	25 (10)	0	27 (21)	2 (2)	44 (17)	0
Hypocalcemia	9 (4)	0	16 (12)	1 (1)	44 (17)	3 (1)
Aspartate aminotransferase increased	57 (23)	0	19 (15)	1 (1)	43 (16)	7 (3)
Hyponatremia	16 (7)	2 (1)	13 (10)	5 (4)	42 (16)	10 (4)
Pruritus	17 (7)	0	20 (15)	0	30 (11)	0

Otros parámetros de interés analizados en relación con la seguridad del tratamiento fueron:

	Amivantamab- quimioterapia	Amivantamab- lazertinib- quimioterapia	Quimioterapia
AEs interrupción dosis	65%	77%	33%
AEs reducción dosis	41%	65%	15%
AEs discontinuación dosis	18%	34%	4%

La principal causa relacionada con la interrupción, reducción y/o discontinuación de dosis (**tabla 4**) de cualquiera de las tres opciones de tratamiento fue la toxicidad hematológica.

En relación con la toxicidad de clase de lazertinib (inhibidor de *EGFR*) y amivantamab (inhibidor de *EGFR* y *MET*), la incidencia de rash, diarrea, mucositis y paroniquias resultó desfavorable para los pacientes tratados con amivantamab-lazertinib-quimioterapia versus amivantamab-quimioterapia, no superando en ningún caso el 10% de toxicidad $\geq$ grado 3. Lo mismo ocurrió en el caso de los eventos adversos *MET* dependientes, edema periférico e hipoalbuminemia, sin superar el 5% de toxicidad severa en este caso. A pesar de ambas consideraciones, la duración de tratamiento fue superior para el tratamiento de amivantamab-quimioterapia y amivantamab-lazertinib-quimioterapia (6.3 y 5.7 meses) frente a quimioterapia sólo (3.7 meses).

Es importante destacar la incidencia de reacciones infusionales como evento adverso de especial interés, que resultó del 57% para los pacientes tratados con amivantamab-quimioterapia +/- lazertinib, frente a un 0.4% para el grupo de quimioterapia. Esta toxicidad fue inferior a lo previamente reportado con el uso de amivantamab en población pretratada, en estrecha relación con el uso de corticoides como premedicación necesaria en el tratamiento de quimioterapia. En este escenario, datos recientes de los estudios SKIPPirr (38) y PALOMA-3 (39), que demuestra una reducción del riesgo de reacción infusional del 22.5% versus 67.4% cuando se usa dexametasona 8 mg como premedicación a amivantamab en monoterapia, así como del 13% versus 66% cuando se administra amivantamab de forma subcutánea versus intravenosa. Asimismo, el estudio activo CACOON (40) tiene como objetivo la reducción de la incidencia y/o severidad del rash y la paroniquia mediante el uso de estrategias dermatológicas específicas de tratamiento preventivo.

Otras toxicidades de especial interés en relación con el tratamiento de amivantamab con o sin lazertinib fueron los eventos tromboembólicos (16%) y la enfermedad pulmonar intersticial (2.5%). La mayoría de estos eventos adversos fueron leves (grado 1-2), con una probabilidad de severidad o grado ≥ 3 inferior al 15% en todos los casos. En base a lo reportado en estudios previos con amivantamab-lazertinib y el aumento del riesgo de tromboembolismo (41), durante el estudio MARIPOSA-2 se recomendó el uso de profilaxis con anticoagulación oral o heparina de bajo peso molecular, en función a las guías de práctica clínica locales, los cuatro primeros meses de tratamiento. A pesar de ello, el uso de ambos agentes fue muy limitado durante el estudio, y el 98% de los pacientes que desarrolló un evento adverso tromboembólico no estaba anticoagulado, poniendo en valor la necesidad de incluir esta recomendación de profilaxis, con datos reportados de seguridad y eficacia (42,43).

Tabla 5: Eventos adversos de especial interés en relación con el tratamiento de amivantamab-quimioterapia con o sin lazertinib.

by preferred term, n (%)	Chemotherapy (n=243)		Amivantamab-Chemotherapy (n=130)		Amivantamab-Lazertinib-Chemotherapy ^a (n=263)	
	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3
Associated with EGFR inhibition						
Paronychia	1 (0.4)	0	48 (37)	3 (2)	133 (51)	11 (4)
Rash	12 (5)	0	56 (43)	8 (6)	126 (48)	17 (6)
Stomatitis	21 (9)	0	41 (32)	1 (1)	120 (46)	24 (9)
Diarrhea	16 (7)	1 (0.4)	18 (14)	1 (1)	68 (26)	10 (4)
Associated with MET inhibition						
Hypoalbuminemia	21 (9)	1 (0.4)	29 (22)	3 (2)	104 (40)	12 (5)
Peripheral edema	15 (6)	0	42 (32)	2 (2)	85 (32)	1 (0.4)
Associated with Chemotherapy						
Neutropenia	101 (42)	52 (21)	74 (57)	59 (45)	181 (69)	144 (55)
Thrombocytopenia	72 (30)	22 (9)	57 (44)	19 (15)	158 (60)	96 (37)
Anemia	97 (40)	23 (9)	51 (39)	15 (12)	141 (54)	48 (18)
Leukopenia	68 (28)	23 (9)	37 (28)	26 (20)	106 (40)	71 (27)
Other						
Infusion-related reaction	1 (0.4)	0	76 (58)	7 (5)	148 (56)	9 (3)
Nausea	90 (37)	2 (1)	58 (45)	1 (1)	131 (50)	16 (6)
Constipation	72 (30)	0	50 (38)	1 (1)	96 (37)	3 (1)
Decreased appetite	51 (21)	3 (1)	40 (31)	0	85 (32)	7 (3)
Vomiting	42 (17)	1 (0.4)	32 (25)	1 (1)	76 (29)	10 (4)
Fatigue	47 (19)	4 (2)	36 (28)	4 (3)	69 (26)	15 (6)
Asthenia	40 (16)	5 (2)	34 (26)	1 (1)	67 (25)	14 (5)
Alanine aminotransferase increased	67 (28)	10 (4)	26 (20)	7 (5)	55 (21)	14 (5)
AESIs by grouped term, n (%)						
Rash ^b	30 (12)	0	92 (71)	13 (10)	197 (75)	40 (15)
VTE ^c	11 (5)	7 (3)	13 (10)	3 (2)	58 (22)	17 (6)
ILD	0	0	2 (2)	1 (1)	7 (3)	5 (2)

Para finalizar, la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento y que llevaron a la muerte de los pacientes fueron de dos casos (2%) con amivantamab-quimioterapia, cuatro casos (2%) con amivantamab-lazertinib-quimioterapia y un caso (0.4%) con quimioterapia. No se describió un patrón específico de toxicidad en ninguno de los casos.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO.

Amivantamab (Rybrevant) en combinación con carboplatino y pemetrexed está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del *EGFR* tras el fracaso de un tratamiento previo con osimertinib, como primera o segunda línea de tratamiento.

El 19 de septiembre de 2024, la FDA aprobó esta combinación de tratamiento para la indicación previamente descrita en base a los resultados del estudio MARIPOSA-2.

Desde el 27 de agosto de 2024, dispone también de aprobación por la EMA. En este contexto, Amivantamab obtiene una puntuación de 3 en la escala ESMO-MCBS v1.1 de valoración de beneficio clínico.

8. DISCUSIÓN y CONCLUSIONES.

Amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed representa una nueva opción de tratamiento para pacientes con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de *EGFR* (del19 y L858R) en progresión a *EGFR* TKI, siendo osimertinib en la actualidad el tratamiento de elección de primera línea. Esta situación clínica tiene particularmente mal pronóstico, dada la limitada eficacia de la quimioterapia basada en doblete con platino en términos de SLP (4.5-5.5 meses) y la ausencia de beneficio en SG al añadir a ésta la inmunoterapia (15.9-19.4 meses) (44,45), salvo en el análisis exploratorio por

subgrupos con la combinación de carboplatino-paclitaxel-bevacizumab y atezolizumab (HR=0.74) del estudio IMpower150 (46).

En el estudio MARIPOSA-2, amivantamab-quimioterapia y amivantamab-lazertinib-quimioterapia aportaron una tasa de respuesta del 64% y 63% (versus 36%) y una SLP de 6.3 y 8.3 meses (versus 4.2 meses) en segunda línea de tratamiento frente a la quimioterapia sólo, de forma estadísticamente significativa (HR=0.48 y HR=0.44, $p<0.001$) y para todos los subgrupos de pacientes, independientemente de la edad, sexo, peso, ECOG, historia tabáquica, tipo de mutación de *EGFR* y, sobre todo, raza, tratamiento de osimertinib como primera o segunda línea y antecedentes de afectación basal del SNC, como criterios de estratificación.

De hecho, resulta de especial interés, dada la incidencia acumulada de enfermedad en SNC de estos pacientes, cómo el tratamiento combinado mejora la SLP intracraneal (12.5-12.8 versus 8.3 meses) frente a quimioterapia, independientemente de que los pacientes hubieran recibido tratamiento de radioterapia cerebral. Ésto resulta especialmente relevante en el brazo de tratamiento con amivantamab-quimioterapia frente al mismo con lazertinib, dado que, si bien se conoce la capacidad del *EGFR* TKI para atravesar la barrera hematoencefálica, amivantamab podría actuar a este nivel mediante un efecto directo antitumoral o indirectamente por mecanismos relacionados con el sistema inmune (35).

La incidencia de eventos adversos severos fue superior entre los pacientes tratados con amivantamab-lazertinib-quimioterapia (52%) versus amivantamab-quimioterapia (32%) y quimioterapia sólo (20%), con un perfil de toxicidad basado en la inhibición de *EGFR* (rash, diarrea, estomatitis, paroniquia) y *MET* (hipoalbuminemia, edema periférico) en relación con amivantamab, mayoritariamente leve o en grado 1-2 de severidad, así como toxicidad hematológica (sobre todo neutropenia y plaquetopenia) relacionada con carboplatino y pemetrexed, en este caso de neutropenia grado ≥ 3 en un 55-45% de los casos del tratamiento combinado (versus 21% la quimioterapia sólo) y plaquetopenia grado ≥ 3 en un 37-15% (versus 9% la quimioterapia sólo), con un 8% de incidencia de neutropenia febril para el triplete (frente a 2% la quimioterapia con o sin amivantamab) y un 3% de riesgo de sangrado (frente a 0-1% la quimioterapia con o sin amivantamab).

Dado la similar eficacia en términos de SLP (incluyendo la enfermedad intracraneal) y TRO del tratamiento con amivantamab-quimioterapia frente a amivantamab-quimioterapia-lazertinib, así como una considerable reducción de la toxicidad (tanto hematológica como la relacionada con la inhibición de *EGFR* y *MET*), lo que condiciona una menor tasa de reducción y discontinuación de dosis, la propuesta de indicación de la combinación de amivantamab-quimioterapia debe ser considerada como la mejor opción de tratamiento de los pacientes con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de *EGFR* (del19 y L858R) en progresión a osimertinib, independientemente del mecanismo de resistencia a éste, ya sea detectado en biopsia tisular y/o líquida (47). Asimismo, los datos preliminares de SG ofrecen para amivantamab-quimioterapia una supervivencia estimada del 50% versus 40% para la quimioterapia, en este caso sin significación estadística, tras sólo 18 meses de seguimiento.

Esta conclusión está fundamentada en los datos previamente presentados en términos de eficacia y seguridad del estudio MARIPOSA-2 y en la ausencia de alternativas de tratamiento más allá de la quimioterapia basada en platino como segunda línea terapéutica.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. https://www.cima.es/cima/pdfs/es/ft/1211594001/FT_1211594001.html.pdf
2. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-aproves-amivantamab-vmjw-egfr-exon20-insertion-mutated-non-small-cell-lung-cancer-indications>
3. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-aproves-amivantamab-vmjw-carboplatin-and-pemetrexed-non-small-cell-lung-cancer-egfr-exon-19>
4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>
5. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=amivantamab
6. Hendriks LE, Kerr K, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 339-357.
7. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, et al. NSCLC, versión 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024; 22(4): 249-274
8. Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non- small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* 2019; 21: 3–17.
9. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1):11-30.
10. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf
11. 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.
12. Asamura H, Nishimura KK, Giroux DJ, et al. IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform Revisions in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2023; 18(5): 564-575.
13. Isla D, Lozano MD, Paz Ares L, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2022; 25(5):1252-1267.
14. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8(4): 461-475.
15. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. *EGFR* mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304:1497-1500.
16. Vyse S, Huang PH. Targeting *EGFR* exon 20 insertion mutations in NSCLC. *Signal Transduct Target Ther* 2019; 4:5.
17. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or Chemotherapy for NSCLC with mutated *EGFR*. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-2388.
18. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced *EGFR* mutation-positive NSCLC (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239-246.
19. Schuler M, Wu Y-L, Hirsh V, et al. First line Afatinib versus Chemotherapy in patients with NSCLC and common *EGFR* mutations and brain metastases. *J Thorac Oncol* 2016; 11(3): 380-390.

20. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in *EGFR* T790M-positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629-640.
21. Remon J, Besse B, Ponce S, et al. Overall Survival from the EORTC LCG-1613 APPLE Trial of Osimertinib versus Gefitinib followed by Osimertinib in advanced *EGFR*-mutant NSCLC. *J Clin Oncol* 2024; 42(12): 1350-1356.
22. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113-125.
23. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, *EGFR*-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382:41-50.
24. Passaro A, Janne PA, Mok T, et al. Overcoming therapy resistance in *EGFR*-mutant lung cancer. *Nat Cancer* 2021; 2: 377-391.
25. Piotrowska Z, Chen LN, Shum E, et al. Tissue and plasma-based mechanisms of resistance to first-line osimertinib in *EGFR*-mutant NSCLC: a multi-institutional cohort. *J Clin Oncol* 2023; 41: 9108.
26. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, et al. ESMO expert consensus statements on the management of *EGFR* mutant NSCLC. *Ann Oncol* 2022; 33(5): 466-487.
27. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in *EGFR*-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 990-998.
28. Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in *EGFR* Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results from the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(30): 3391-3402.
29. Haura EB, Cho BC, Lee JS, et al. JNJ-61186372 (JNJ-372), an *EGFR*-*cMet* bispecific antibody, in *EGFR*-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2019; 37: 9009.
30. Krebs M, Spira AI, Cho BC, et al. Amivantamab in patients with NSCLC with *MET* exon 14 skipping mutation: updated results from the CHRYSALIS study. *J Clin Oncol* 2022; 40: 9008.
31. Yun J, Hong MH, Kim SY, et al. YH25448, an irreversible *EGFR*-TKI with potent intracranial activity in *EGFR* mutant non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 2575-2587.
32. Ahn MJ, Han JY, Lee KH, et al. Lazertinib in patients with *EGFR* mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2019; 20:1681-1690.
33. Leighl NB, Shu CA, Minchom A, et al. 1192MO Amivantamab monotherapy and in combination with lazertinib in post-osimertinib *EGFR*-mutant NSCLC: analysis from the CHRYSALIS study. *Ann Oncol* 2021; 32: S951-S952.
34. Marmarelis M, Lee SH, Spira AI, et al. Amivantamab and lazertinib in combination with platinum-based chemotherapy in relapsed/refractory *EGFR*-mutant NSCLC. *IASLC* 2022.
35. Passaro A, Wang J, Wang Y, et al. Amivantamab plus chemotherapy with or without lazertinib in *EGFR*-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol* 2024; 35(1): 77-90.
36. Passaro A, Cho BC, Wang Y, et al. Amivantamab plus chemotherapy (with or

- without lazertinib) chemotherapy in *EGFR*-mutated, advanced NSCLC after progression on osimertinib. ESMO 2023.
37. Popat S, Reckamp KL, Califano R, et al. Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy in *EGFR*-mutated, advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: 2nd interim overall survival from MARIPOSA-2. ESMO 2024.
 38. Lopes G, Spira A, Han J-Y, et al. Preventing infusion-related reactions with intravenous amivantamab: primary results from SKIPPIrr, a Phase 2 study. IASLC 2024.
 39. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, et al. Subcutaneous versus intravenous Amivantamab, both in combination with Lazertinib, in refractory *EGFR*-mutated NSCLC: Primary results from the Phase 3 PALOMA-3 study. J Clin Oncol 2024 Jun 10.
 40. ClinicalTrials.gov. Enhanced Dermatological Care to Reduce Rash and Paronychia in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated First-line With Amivantamab Plus Lazertinib (COCOON).
 41. Girard N, Cho BC, Spira AI, et al. Risk factors for venous thromboembolism (VTE) among patients with *EGFR*-mutated advanced NSCLC receiving amivantamab plus lazertinib versus either agent alone. ASCO 2023.
 42. Zhang J, Zhang YL, Ma KX, et al. Efficacy and safety of adjunctive anticoagulation in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Thorax 2013; 68: 442-450.
 43. Lee JH, Hyun DG, Choi CM, et al. A retrospective study on efficacy and safety of rivaroxaban and dalteparin for long-term treatment of venous thromboembolism in patients with lung cancer. Respiration 2019; 98: 203-211.
 44. Mok T, Nakagawa K, Park K, et al. Nivolumab plus chemotherapy in *EGFR*-mutated metastatic NSCLC after disease progression on *EGFR* TKIs: Final results of CheckMate 722. J Clin Oncol 2024; 42(11): 1252-1264.
 45. Yang JC-H, Lee DH, Lee J-S, et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for TKI-resistant, *EGFR*-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: phase 3 KEYNOTE-789. J Clin Oncol 2024; Aug 22.
 46. Nogami N, Barlesi F, Socinski M, et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab plus Bevacizumab and Chemotherapy in key NSCLC patient subgroups with *EGFR* mutations or metastases in the liver or brain. J Thorac Oncol 2022; 17(2): 309-323.
 47. Besse B, Baik CS, Marmarelis ME, et al. Predictive biomarkers for treatment with amivantamab plus lazertinib among *EGFR*-mutated NSCLC in the post-osimertinib setting: analysis of tissue IHC and ctDNA NGS. J Clin Oncol 2023; 41: 9013.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales, 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, GSK, Novartis, Sanofi, Regeneron, Beigene, Biocartis, Takeda y Eli Lilly.