

1. TÍTULO.

Informe SEOM de evaluación de amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) avanzado que presentan la mutación de la inserción del exón 20 del factor de crecimiento epidérmico (*Ex20ins EGFR*).

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Amivantamab (Rybrevant) está indicado (1):

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

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).

En relación con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), su Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó el 14 de octubre de 2021 una opinión positiva en la que recomendaba amivantamab en monoterapia para pacientes con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de *Ex20ins EGFR* tras el fracaso de un tratamiento de quimioterapia basada en platino, con aprobación el 9 de diciembre de 2021, ampliando esta aprobación a su combinación en primera línea con carboplatino y pemetrexed con fecha del 27 de junio de 2024 (3).

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 en su indicación como monoterapia en población pretratada (4), alcanzando un nivel de recomendación IB y MCBS 3 como tratamiento de combinación en primera línea en las “ESMO Living Guidelines” (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, mientras que la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO-NCCN) contempla sus dos 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 activadoras de la inserción en el exón 20 de *EGFR*. Sin embargo, en el último consenso SEOM-Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) se recomienda el análisis basal de la mutación de *Ex20ins EGFR* como biomarcador esencial (9) y el grupo de trabajo de medicina de precisión de la ESMO otorga una categoría ESCAT IA a esta determinación (10).

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME.

Agosto de 2024

4. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de pulmón (CP) supone la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (11). 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 (12).

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 (13).

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) (14).

De acuerdo al consenso SEOM-SEAP, nueve alteraciones genómicas (*EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF*, *NTRK*, *METex14*, *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 (9).

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) (15). 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 (16). Las mutaciones de *EGFR* más frecuentes son las deleciones puntuales del exón 19 (Del19) y las mutaciones puntuales del exón 21 (L858R), que representan el 85-90%. Las inserciones del exón 20 de *EGFR* están presentes en menos del 12% de esta población, lo que constituye entre el 0,7-2% de todos los pacientes con CNMP (17).

Aunque la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica más empleada para el análisis y detección de la mutación de *EGFR* en nuestra práctica clínica habitual, ésta es incapaz de localizar entre el 40-50% de la totalidad de inserciones del exón 20 del gen, siendo en este contexto la Next Generation Sequencing (NGS) la aproximación más sensible y costo-efectiva (18,19).

Mientras que las mutaciones Del19 y L858R son sensibles a los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) de *EGFR*, lo que supone una supervivencia global (SG) mediana de 38.6 meses (20), esto no ocurre en los pacientes con CNMP portadores de *Ex20ins*, siendo en estos casos la quimioterapia basada en doblete de platino el tratamiento de elección, que obtiene una mediana de SG en torno a 16.2-24.3 meses. Los datos existentes muestran una eficacia limitada del tratamiento con inmunoterapia en este escenario, siendo el tratamiento estándar de segunda línea la quimioterapia con docetaxel +/- antiangiogénicos, con limitada eficacia e importante toxicidad (21,22).

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 (23). En la cohorte D de la parte de expansión de este estudio, 114 pacientes con estas características fueron tratados, demostrando amivantamab en monoterapia una tasa de respuesta (ORR) del 36.8%, con una mediana de duración de la misma de 12.5 meses, y una mediana de SG de 22.8 meses. En general, su perfil de toxicidad fue consistente con el de otros inhibidores de *EGFR* (rash máculo-papular, estomatitis, diarrea y paroniquias) y *MET* (hipoalbuminemia, edema periférico), con una tasa de eventos adversos de grado ≥ 3 del 41.8%, que condujeron a la suspensión definitiva del tratamiento en el 11.8% de los casos.

La combinación de amivantamab con carboplatino y pemetrexed fue explorada en 20 pacientes dentro de este mismo estudio, demostrando que su asociación no aumentaba el riesgo de toxicidad y 4 de 5 pacientes con CNMP portadores de *Ex20ins* *EGFR* no previamente tratados obtuvieron respuesta parcial tras el tratamiento. Estos hallazgos constituyen el racional del estudio de fase III PAPILLON para demostrar la seguridad y eficacia de la combinación de quimioterapia y amivantamab como primera línea de tratamiento de los pacientes con CNMP avanzado portadores de esta mutación.

5. EFICACIA.

El estudio PAPILLON (24) es un ensayo clínico de fase III, internacional y randomizado, diseñado para demostrar la seguridad y eficacia de la combinación de amivantamab con carboplatino y pemetrexed frente a quimioterapia sólo como primera línea de tratamiento de los pacientes con CNMP avanzado portadores de la mutación de *Ex20ins* *EGFR*.

Los principales criterios de inclusión del estudio fueron pacientes de ≥ 18 años, ECOG 0-1, no previamente tratados y con diagnóstico confirmado de CNMP avanzado portador de la mutación de *Ex20ins* *EGFR*, detectada tanto en tejido (92%) como en plasma (8%), permitiéndose la opción de tratamiento previo con *EGFR* ITK (gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, osimertinib) sin objetivar respuesta. Se permitió la inclusión de pacientes con afectación del SNC asintomática, clínicamente estable, y sin necesidad de tratamiento con corticoides las dos semanas previas a la randomización.

Desde diciembre de 2020 a noviembre de 2022, un total de 308 pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir tratamiento con amivantamab-quimioterapia (n=153) versus quimioterapia sólo (n=155) hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad. 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). La quimioterapia con carboplatino y pemetrexed fue administrada a la dosis habitual de AUC 5 y 500 mg/m² cada 21 días, respectivamente, por 4 ciclos cada 21 días seguido de Pemetrexed de mantenimiento hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad. El diseño del estudio no permitió el ciego debido a la posología de administración de amivantamab y sus necesidades de premedicación. Se permitió el cross-over de los pacientes tratados en el brazo de quimioterapia a amivantamab en monoterapia a la progresión de la enfermedad, lo que ocurrió en el 66% de los casos. Los criterios de randomización fueron: ECOG-PS (0 vs 1), presencia de enfermedad cerebral (sí vs no) y tratamiento previo con *EGFR* *ITK* (sí vs no).

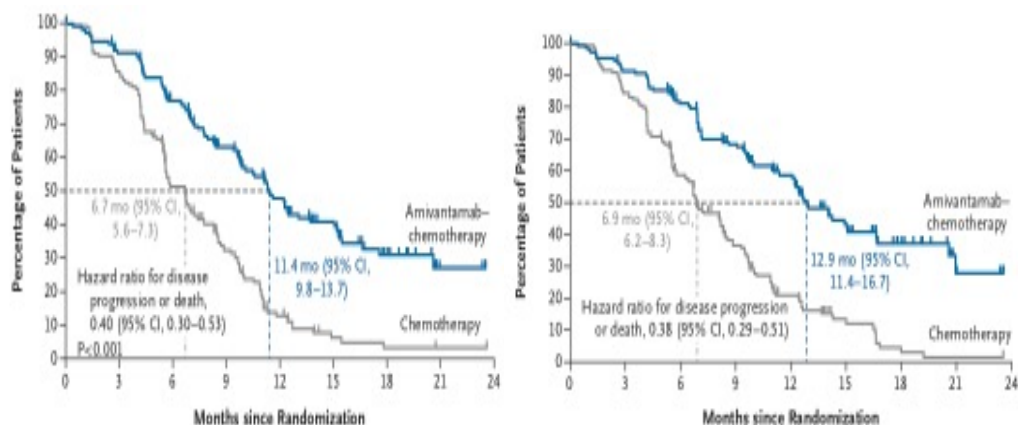
Las principales características demográficas de los pacientes incluidos, bien balanceadas entre ambos brazos de tratamiento, fueron una edad mediana de 61-62 años, predominio de sexo femenino, raza asiática y CNMP subtipo adenocarcinoma. Aunque la mayoría de la población fue nunca fumadora, un 41-42% de los pacientes incluidos tenían una historia tabáquica previa, existiendo en un 23% de la población afectación basal del SNC.

Tabla 1: Características de la población incluida en el estudio PAPILLON.

Characteristic	Amivantamab+Chemotherapy (N=153)	Chemotherapy (N=155)
Age		
Median (range) — yr	61 (27–86)	62 (30–92)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	97 (63)	92 (59)
65 to <75 yr	44 (29)	48 (31)
≥75 yr	12 (8)	15 (10)
Sex — no. (%)		
Female	85 (56)	93 (60)
Male	68 (44)	62 (40)
Race or ethnic group — no./total no. (%)†		
Asian	97/151 (64)	89/152 (59)
White	49/151 (32)	60/152 (39)
Black	2/151 (1)	0
American Indian or Alaska Native	1/151 (1)	2/152 (1)
Multiple	1/151 (1)	0
Unknown	1/151 (1)	1/152 (1)
Region of enrollment — no. (%)‡		
North America	14 (9)	13 (8)
South America	6 (4)	5 (3)
Europe	35 (23)	36 (23)
Asia	96 (63)	97 (63)
Oceania	2 (1)	4 (3)
Body weight		
Median (range) — kg	61.8 (39–127)	66.5 (37–112)
Distribution — no. (%)		
<80 kg	132 (86)	128 (83)
≥80 kg	21 (14)	27 (17)
ECOG performance-status score — no. (%)		
0	54 (35)	55 (35)
1	99 (65)	100 (65)
History of smoking — no. (%)		
No	88 (58)	91 (59)
Yes	65 (42)	64 (41)
Median time from initial diagnosis (range) — mo	1.8 (0.5–80.8)	1.8 (0.6–95.9)
Median time from metastatic diagnosis (range) — mo	1.5 (0.2–40.0)	1.6 (0.3–30.7)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma	151 (99)	153 (99)
Large-cell carcinoma	0	1 (1)
Other§	2 (1)	1 (1)
History of brain metastases — no. (%)	35 (23)	36 (23)

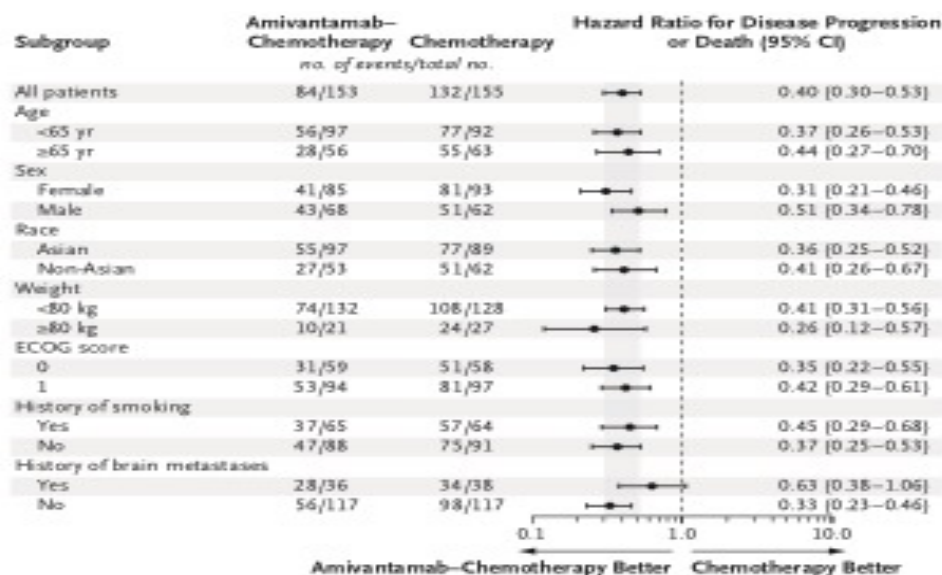
El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). La mediana de SLP, medida por un comité de radiólogos independiente, fue de 11.4 meses para los pacientes tratados con amivantamab-quimioterapia frente a 6.7 meses para los que recibieron quimioterapia sola (HR=0.40, $p<0.001$). La SLP medida por el investigador también resultó favorable para el tratamiento de combinación versus quimioterapia, en este caso con una mediana de 12.9 meses frente a 6.9 meses (HR=0.38).

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



El beneficio del tratamiento de amivantamab con quimioterapia fue consistente para todos los subgrupos analizados (edad, sexo, raza, peso corporal, ECOG, antecedentes de tabaquismo y/o enfermedad cerebral basal) en términos de SLP.

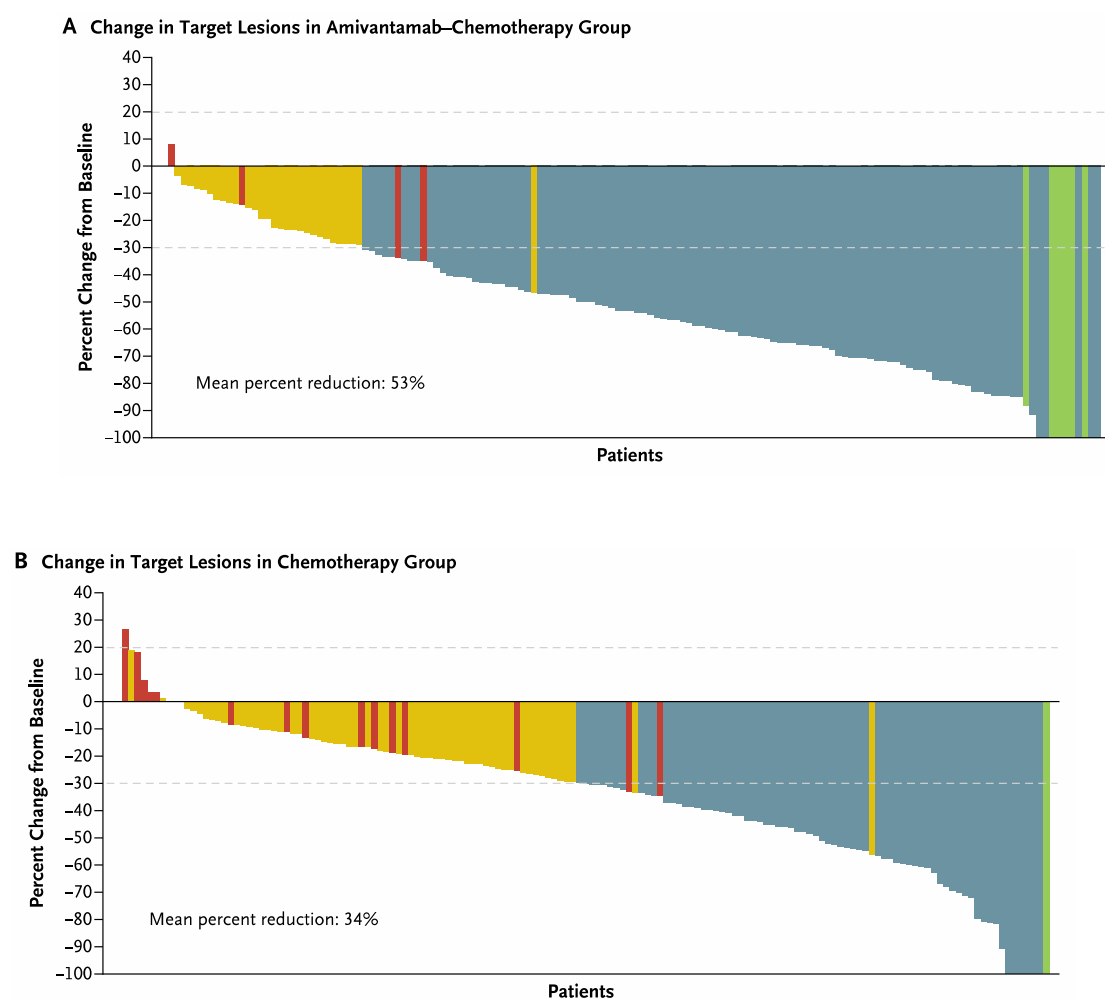
Figuras 3 y 4: Análisis por subgrupos de la SLP según comité radiológico independiente.



Como objetivos secundarios se analizaron la ORR, duración de respuesta y SG. La ORR para el tratamiento de amivantamab-quimioterapia fue del 73%, mientras que se redujo al 47% con quimioterapia sola ($p < 0.001$), con un porcentaje mediano de reducción del tamaño tumoral del 53% frente al 34%,

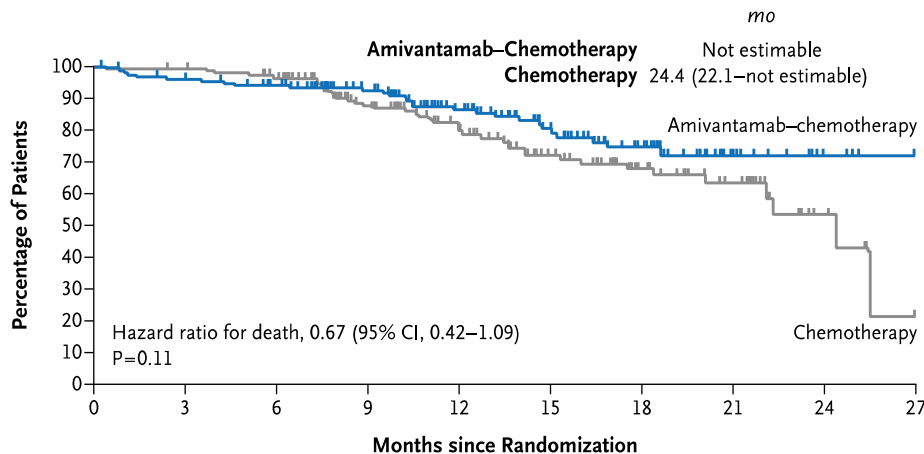
respectivamente. Asimismo se observó una mayor duración de la respuesta con el tratamiento combinado frente a la quimioterapia (9.7 meses versus 4.4 meses), así como mayor rapidez en alcanzar la ORR (6.7 semanas versus 11.4 semanas).

Figura 5: Resultados de eficacia en términos de ORR.



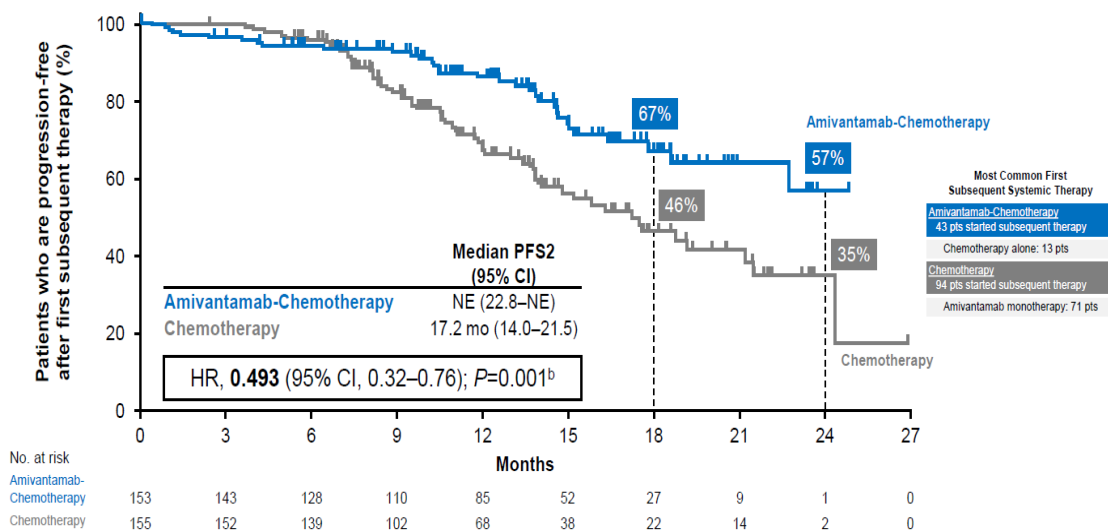
En la actualidad, con un 33% de datos de madurez para el análisis de SG y 24 meses de seguimiento, un 72% de pacientes continúa vivo en el brazo de tratamiento de amivantamab-quimioterapia frente a un 54% con quimioterapia sola (HR=0.67; $p=0.11$), incluyendo en el análisis el 66% de pacientes que recibieron amivantamab tras la progresión a quimioterapia, diferencia no estadísticamente significativa. Se espera el análisis final de SG aproximadamente a los 48 meses de la randomización del primer paciente.

Figura 6: Análisis preliminar de la SG.



En el análisis de SG resulta importante mencionar los resultados de otros objetivos secundarios incluidos en el estudio PAPILLON, como la SLP mediana tras el primer tratamiento a la progresión (no alcanzada para el tratamiento de amivantamab-quimioterapia versus 17.2 meses para la quimioterapia sola, HR=0.493, p=0.001) y el número y tipo de tratamiento recibidos en ambas poblaciones (25).

Figura 7: SLP tras el primer tratamiento a la progresión.



Un 28% de los pacientes tratados con amivantamab-quimioterapia recibieron tratamiento a la progresión frente a un 61% de los pacientes tratados con quimioterapia. La opción de tratamiento mayoritariamente elegida tras el tratamiento combinado fue la quimioterapia +/- antiangiogénicos, mientras que amivantamab fue el tratamiento de elección tras la progresión a quimioterapia sólo. De los 65 pacientes tratados con amivantamab en segunda línea, la ORR fue del 39%, con una duración de respuesta de 11.1 meses, una SLP de 6.8 meses y una SG de 17.7 meses, resultados comparables a lo descrito en el estudio CHRYSALIS.

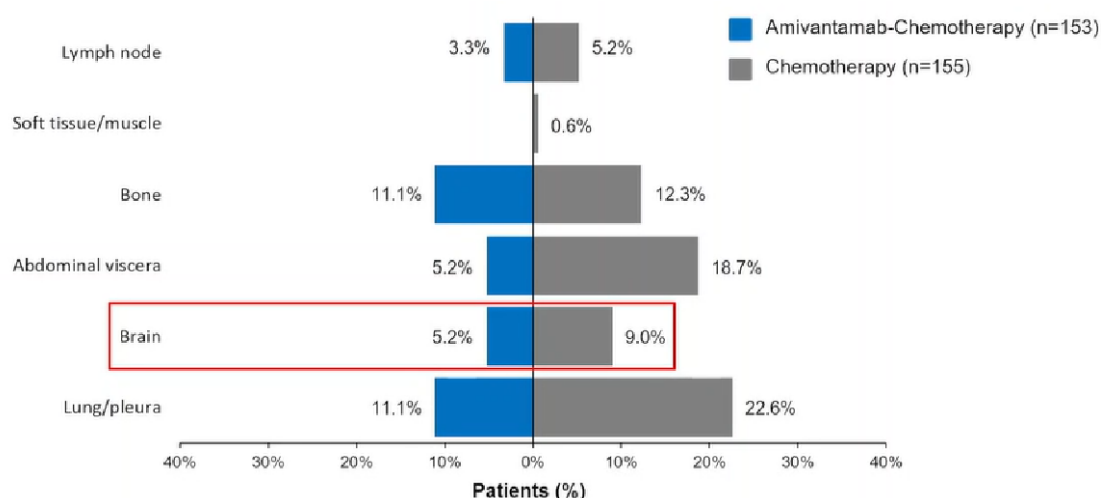
Tabla 2: Opciones terapéuticas a la progresión del estudio PAPILLON.

Therapy — no. of patients (%)	Amivantamab- chemotherapy (n=153)	Chemotherapy (n=155)
Any first subsequent therapy	43 (28)	94 (61)
EGFR-targeted or TKI-based regimen	12 (8)	82 (53)
Amivantamab	1 (1)	71 (46)*
EGFR TKI monotherapy	9 (6)	7 (5)
Afatinib	4 (3)	2 (1)
Mobocertinib	2 (1)	4 (3)
Afatinib	1 (1)	1 (1)
Osimertinib	2 (1)	0
EGFR TKI combination	2 (1)	4 (3)
Afatinib + bevacizumab + docetaxel	0	1 (1)
Bevacizumab + osimertinib	1 (1)	0
Carboplatin + catequentinib + gemcitabine	0	1 (1)
Catequentinib + paclitaxel + sintilimab	0	1 (1)
Docetaxel + nintedanib	1 (1)	0
Other EGFR TKI	0	1 (1)
Chemotherapy or immunotherapy- based regimens	23 (15)	11 (7)
Chemotherapy alone	13 (8)	2 (1)
Pemetrexed	6 (4)	0
Docetaxel	3 (2)	0
Carboplatin + paclitaxel	2 (1)	0
Carboplatin + pemetrexed	0	1 (1)
Cisplatin + gemcitabine	1 (1)	0
Paclitaxel	1 (1)	0
Vinorelbine	0	1 (1)
Chemotherapy plus VEGF inhibitors	6 (4)	3 (2)
Docetaxel + ramucirumab	3 (2)	1 (1)
Bevacizumab + paclitaxel	3 (2)	0
Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	0	2 (1)
Chemotherapy combined with VEGF inhibitors and immunotherapy	1 (1)	3 (2)
Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	1 (1)	1 (1)
Bevacizumab + paclitaxel + sintilimab	0	1 (1)

Bevacizumab + pemetrexed + sintilimab	0	1 (1)
Chemotherapy plus immunotherapy	2 (1)	1 (1)
Carboplatin + pembrolizumab + pemetrexed	1 (1)	0
Docetaxel + nivolumab	1 (1)	0
Docetaxel + tislelizumab	0	1 (1)
Immunotherapy only	1 (1)	2 (1)
Atezolizumab	1 (1)	0
PD-1/PD-L1 inhibitors	0	1 (1)
Pembrolizumab	0	1 (1)
Antineoplastic agents†	8 (5)	1 (1)

Otros objetivos secundarios incluidos en el estudio PAPILLON han sido recientemente presentados (26) y también resultaron favorables para el tratamiento de amivantamab-quimioterapia versus quimioterapia: el tiempo a la discontinuación de tratamiento (13.2 meses versus 7.5 meses, HR=0.38, $p<0.0001$, siendo la principal causa en ambos brazos la progresión de la enfermedad al tratamiento, en un 33% y 69% de los casos, respectivamente) y el tiempo hasta el inicio de segunda línea de tratamiento (17.7 meses versus 9.9 meses, HR=0.35, $p<0.0001$). Se observó un patrón diferente de progresión entre los pacientes tratados con la opción de tratamiento combinado frente a la quimioterapia, destacando un menor riesgo de progresión cerebral, abdominal y pleuro-pulmonar entre los pacientes que recibieron amivantamab.

Figura 8: Diferencias en la localización de la progresión de enfermedad entre los pacientes tratados con amivantamab-quimioterapia vs quimioterapia.



Por último, la combinación de amivantamab-quimioterapia demostró una reducción significativa del tiempo a la progresión sintomática (mediana no alcanzada versus 20.1 meses, HR=0.67, p=0.04) y un beneficio en calidad de vida (27), medida en base a los cuestionarios EORTC-QLQ-C30 y PROMIS-PF 8c (Figuras 9 y 10).

Figuras 9 y 10: Pacientes con beneficio clínico a los 6 y 12 meses de tratamiento (EORT-QLQ-C30) y tiempo al deterioro de la capacidad física (PROMIS-PF 8c)

6. SEGURIDAD.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio PAPILLON (24) desarrollaron algún evento adverso. La toxicidad más frecuentemente descrita en al menos un 15% de los pacientes tratados fueron la neutropenia (59%), paroniquia (56%) y rash (54%) en los pacientes que recibieron amivantamab-quimioterapia frente a anemia (55%), neutropenia (45%) y náusea (42%) en los tratados con quimioterapia solamente. No hubo diferencias en la incidencia de neutropenia febril entre ambas opciones de tratamiento.

Tabla 3: Perfil de toxicidad de amivantamab-quimioterapia versus quimioterapia en el estudio PAPILLON.

Adverse Events	Amivantamab–Chemotherapy (N = 151)		Chemotherapy (N = 155)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
<i>number of patients (percent)</i>				
Adverse events reported in $\geq 15\%$ of patients in either group§				
Neutropenia	89 (59)	50 (33)	70 (45)	35 (23)
Paronychia	85 (56)	10 (7)	0	0
Rash	81 (54)	17 (11)	12 (8)	0
Anemia	76 (50)	16 (11)	85 (55)	19 (12)
Infusion-related reaction	63 (42)	2 (1)	2 (1)	0
Hypoalbuminemia	62 (41)	6 (4)	15 (10)	0
Constipation	60 (40)	0	47 (30)	1 (1)
Leukopenia	57 (38)	17 (11)	50 (32)	5 (3)
Nausea	55 (36)	1 (1)	65 (42)	0
Thrombocytopenia	55 (36)	15 (10)	46 (30)	16 (10)
Decreased appetite	54 (36)	4 (3)	43 (28)	2 (1)
Increased alanine aminotransferase	50 (33)	6 (4)	56 (36)	2 (1)
Increased aspartate aminotransferase	47 (31)	1 (1)	51 (33)	1 (1)
Dermatitis acneiform	47 (31)	6 (4)	5 (3)	0
Peripheral edema	45 (30)	2 (1)	16 (10)	0
Stomatitis	38 (25)	2 (1)	9 (6)	0
Covid-19	36 (24)	3 (2)	21 (14)	1 (1)
Diarrhea	31 (21)	5 (3)	20 (13)	2 (1)
Hypokalemia	32 (21)	13 (9)	13 (8)	2 (1)
Vomiting	32 (21)	5 (3)	29 (19)	1 (1)
Asthenia	30 (20)	8 (5)	29 (19)	4 (3)
Pyrexia	24 (16)	0	9 (6)	0
Fatigue	23 (15)	1 (1)	32 (21)	2 (1)
Increased γ -glutamyltransferase	21 (14)	4 (3)	26 (17)	6 (4)
Cough	21 (14)	0	24 (15)	0

La incidencia de toxicidad severa ($\geq$ grado 3) con el tratamiento de combinación fue del 37% frente a un 31% con la quimioterapia, siendo los eventos adversos más comunes la neutropenia (33%), leucopenia (11%) y rash (11%) con amivantamab-quimioterapia y la toxicidad hematológica a modo de neutropenia (23%), anemia (12%) y trombocitopenia (10%) con la quimioterapia sin amivantamab. La discontinuación de amivantamab relacionada con esta toxicidad severa fue sólo del 7%.

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

	Amivantamab- quimioterapia	Quimioterapia
AEs interrupción dosis	69%	36%
AEs reducción dosis	48%	23%
AEs discontinuación dosis	24%	10%

Los eventos adversos que condujeron a la interrupción, reducción y/o discontinuación de tratamiento en ambos grupos se resumen en la **tabla 4**.

Event — no. (%)	Amivantamab- chemotherapy (n=151)	Chemotherapy (n=155)
Any event leading to interruptions of any study agent	104 (69)	56 (36)
Most common events leading to interruption of any study agent*		
Neutropenia	25 (17)	11 (7)
Rash	18 (12)	0
Paronychia	13 (9)	0
COVID-19	12 (8)	12 (8)
Hypokalemia	10 (7)	0
Thrombocytopenia	9 (6)	8 (5)
Anemia	8 (5)	11 (7)
Dermatitis acneiform	8 (5)	0
Any event leading to reductions of any study agent	73 (48)	35 (23)
Most common events leading to reductions of any study agent*		
Neutropenia	14 (9)	8 (5)
Rash	14 (9)	0
Paronychia	12 (8)	0
Thrombocytopenia	10 (7)	13 (8)
Any event leading to discontinuations of any study agent	36 (24)	16 (10)
Most common events leading to discontinuations of any study agent†		
Pneumonitis‡	4 (3)	0
Anemia	3 (2)	1 (1)
Decreased appetite	3 (2)	0
Infusion-related reaction	3 (2)	0
Neutropenia	3 (2)	2 (1)
Thrombocytopenia	1 (1)	3 (2)

28 pacientes (18%) y 42 pacientes (27%) fallecieron, respectivamente, en el brazo de tratamiento de amivantamab-quimioterapia y quimioterapia, la mayoría de los casos por progresión de la enfermedad. En 7 pacientes (5%) y 4 pacientes (3%), dicho evento fatal fue relacionado directamente con el tratamiento al acontecer en los 30 días siguientes a la última infusión. Sólo en un caso se estableció causalidad entre el exitus del paciente y el tratamiento de amivantamab-quimioterapia de acuerdo a los investigadores.

Finalmente, es importante destacar la incidencia de reacciones infusionales como evento adverso de especial interés, que resultó del 42% para los pacientes tratados con amivantamab-quimioterapia frente a un 1% para el grupo de quimioterapia. Esta toxicidad fue claramente inferior a lo previamente reportado con el uso de amivantamab en población pretratada (28). Una potencial explicación podría ser el uso de corticoides como premedicación necesaria en el tratamiento de quimioterapia. En este escenario, se ha cerrado el reclutamiento del estudio prospectivo de fase II SKIPPirr (29) y tenemos datos recientes del estudio PALOMA-3 (30), que demuestra una reducción del riesgo de reacción infusional (13% versus 66%) cuando se administra amivantamab de forma subcutánea versus intravenosa.

Otras toxicidades de clase directamente relacionadas con el mecanismo de acción de amivantamab fueron el rash (89%), paroniquia (56%), estomatitis (25%), diarrea (21%) y la neumonitis (3%), en relación con la inhibición de *EGFR*, así como la hipoalbuminemia (41%) y edema periférico (30%), en relación con la inhibición de *MET*. La mayoría de estos eventos adversos fueron leves (grado 1-2), con una probabilidad de severidad o grado ≥ 3 inferior al 11% en todos los casos. El estudio activo CACOON (31) 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.

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

Event	Amivantamab-chemotherapy (n=151)				Chemotherapy (n=155)			
	All Grades	Grade 1	Grade 2	Grade III/IV	All Grades	Grade 1	Grade 2	Grade III/IV
Infusion-related reaction*								
No. of patients (%)	63 (42)	15 (10)	46 (30)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0	0
No. of hours to first onset — median (range)	0.98 (0.1–8066.5)	1.93 (0.6–4176.7)	0.98 (0.1–8066.5)	7.22 (7.2–7.2)	5041.05 (5041.1–5041.1)	5041.05 (5041.1–5041.1)	—	—
Interstitial lung disease†								
No. of patients (%)	135 (89)	59 (39)	47 (31)	29 (19)	28 (18)	21 (14)	7 (5)	0
No. of days to first onset — median (range)	10 (1–310)	12 (2–90)	20 (2–423)	105 (14–469)	37.5 (1–341)	25 (1–341)	145 (31–273)	—
Other adverse events								
No. of patients (%)	4 (3)	0	0	4 (3)	0	0	0	0
No. of days to first onset — median (range)	128 (13–188)	—	—	128 (13–188)	—	—	—	—

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO.

Amivantamab (Rybrevant) en combinación con carboplatino y pemetrexed está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de la inserción en el exón 20 de *EGFR* hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad.

El 01 de marzo de 2024, la FDA aprobó amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed para pacientes adultos con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de la inserción en el exón 20 de *EGFR* en base a los resultados del estudio PAPILLON. El 27 de junio de 2024, el CHMP de la EMA ha ampliado su aprobación de la indicación inicial de amivantamab para pacientes con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de *Ex20ins EGFR* tras el fracaso de quimioterapia basada en platino, a su combinación con carboplatino y pemetrexed en primera línea de tratamiento.

Amivantamab obtiene una puntuación de 3 en la escala ESMO-MCBS v1.1 de valoración de beneficio clínico en su indicación como monoterapia en población pretratada, alcanzando un nivel de recomendación IB y MCBS 3 como tratamiento de combinación en primera línea en las “ESMO Living Guidelines”.

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 *Ex20ins EGFR*, población que representa sólo el 0.7-2% del CNMP y que tiene mal pronóstico, dada la ausencia de respuesta con los *EGFR* ITKs (a diferencia de los pacientes con mutaciones del19 y L858R de *EGFR*) e inmunoterapia, y con un beneficio limitado a la quimioterapia con doblete de platino, con una mediana estimada de SG inferior a 24 meses.

En el estudio PAPILLON, amivantamab-quimioterapia aportó una tasa de respuesta del 73% (versus 47%) y una SLP de 11.4 meses (versus 6.7 meses) en primera línea de tratamiento frente a la quimioterapia basada en doblete de platino, de forma estadísticamente significativa (HR=0.40, $p<0.001$) y para todos los subgrupos de pacientes, independientemente de la edad, sexo, raza, peso, historia tabáquica y, sobre todo, ECOG y antecedentes de afectación basal del SNC, como criterios de estratificación. Asimismo, los datos preliminares de SG ofrecen una supervivencia estimada del 72% (versus 54%)

a los 2 años, incluyendo el 66% de pacientes que recibieron amivantamab en monoterapia a la progresión de quimioterapia, en este caso sin significación estadística (HR=0.67, p=0.11), tras sólo un 33% de madurez de datos analizados.

La incidencia de eventos adversos severos fue similar entre los pacientes tratados con amivantamab-quimioterapia (37%) versus quimioterapia (31%), con un perfil de toxicidad basado en la inhibición de *EGFR* (rash, dermatitis acneiforme, 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) relacionada con carboplatino y pemetrexed, en este caso de grado ≥ 3 en un 33% de los casos, con sólo un 3% de incidencia de neutropenia febril. Si bien los estudios previos con amivantamab habían descrito un riesgo de reacción infusional como evento adverso de especial interés en torno al 67%, en el estudio PAPILLON se redujo al 42%, probablemente en relación con el uso de corticoides como premedicación en la administración de quimioterapia. La incidencia de discontinuación de amivantamab en relación con su toxicidad fue solamente del 7%.

Por tanto, actualmente se considera la propuesta de indicación de amivantamab con carboplatino y pemetrexed como la mejor opción de tratamiento de primera línea de los pacientes con CNMP avanzado portadores de mutaciones en la inserción del exón 20 de *EGFR*, ya sea detectada en biopsia tisular y/o líquida.

Esta conclusión está fundamentada en los datos previamente presentados en términos de eficacia y seguridad del estudio PAPILLON y en la ausencia de alternativas de tratamiento más allá de la quimioterapia basada en platino como primera 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-approves-amivantamab-vmjw-egfr-exon20-insertion-mutated-non-small-cell-lung-cancer-indications>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>
4. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-317-1>
5. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline/management-of-advanced-and-metastatic-disease/management-of-advanced-and-metastatic-disease-after-positive-findings-on-molecular-tests/ret->

- translocation-*nrk*-*her2*-*egfr*-*ex20ins*-*met*-*ex14*-skipping-mutation-or-*kras*-*g12c*-mutation
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. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in NSCLC: A National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2026; 25(5): 1252-1267.
 10. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of NGS for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2024; 35(7): 588-606.
 11. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1):11-30.
 12. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf
 13. 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.
 14. 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.
 15. Provencio M, Carcenery E, Rodriguez-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.
 16. 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.
 17. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al. *EGFR* exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: Prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 220-229.
 18. Viteri S, Minchom A, Bazhenova L, et al. Frequency, underdiagnosis, and heterogeneity of epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations using real-world genomic datasets. *Mol Oncol* 2023; 17: 230-237.
 19. Vanderpoel J, Stevens AL, Emond B, et al. Total cost of testing for genomic alterations associated with next-generation sequencing versus polymerase chain reaction testing strategies among patients with

- metastatic non-small cell lung cancer. J Med Econ 2022; 25: 457-68.
20. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in untreated, *EGFR*-mutated advanced NSCLC. NEJM 2020; 382: 41-50.
 21. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, et al. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring *EGFR* exon 20 insertion mutations and common *EGFR* mutations. Lung Cancer 2021; 162: 154-61.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Zhou C, Tang KJ, Liu CB, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with *EGFR* Exon 20 Insertions. NEJM 2023; 389: 2039-2051.
 25. Girard N, Park K, Tang K-J, et al. Amivantamab plus Chemotherapy vs Chemotherapy as First-line Treatment in *EGFR* Exon 20 Insertion-mutated NSCLC. ESMO 2023.
 26. Felip E, Shu C, Aguilar A, et al. Amivantamab plus Chemotherapy vs Chemotherapy as First-line Treatment in *EGFR* Exon 20 Insertion-mutated Advanced NSCLC: Analysis of Post-Progression Endpoints from PAPILLON. ELCC 2024.
 27. Paz-Ares L, Veillon R, Majem M, et al. Patient-relevant Endpoints from PAPILLON: Amivantamab plus Chemotherapy vs Chemotherapy as First-line Treatment of *EGFR* Exon 20 Insertion-mutated Advanced NSCLC. ELCC 2024.
 28. Park K, Sabari JK, Haura EB, et al. Management of infusion-related reactions (IRRs) in patients receiving amivantamab. ESMO 2021.
 29. ClinicalTrials.gov. Premedication to Reduce Amivantamab Associated Infusion Related Reactions (SKIPPIrr).
 30. 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.
 31. 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).

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.

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, GSK, Novartis, Sanofi, Regeneron, Beigene, Takeda y Eli Lilly.