INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-341/V1/13022025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de amivantamab (Rybrevant®) en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR

Fecha de publicación: 13 de febrero de 2025

## Índice

Introducción ..... 1
Amivantamab (Rybrevant®) ..... 2
Farmacología ..... 3
Eficacia (25,26) ..... 3
Diseño estudio principal *PAPILLON (61186372NSC3001)* ..... 3
Resultados estudio principal ..... 5
Seguridad (25,26) ..... 6
Discusión ..... 7
Conclusión ..... 9
Grupo de expertos ..... 11
Anexo ..... 12
Referencias ..... 14

## Introducción

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con el 20,7 % del total de muertes por este cáncer en 2022 en Europa (1). En España, los tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón, fueron la primera causa de muerte por cáncer (22.727) en 2022, siendo también la principal causa de mortalidad en varones (16.760) y la segunda en mujeres (5.967) (2). La mayor parte de los casos presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (3).

La mediana de edad al diagnóstico del cáncer de pulmón es de 70 años (4), siendo más frecuente en hombres que en mujeres (5). El tabaco sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes (71 %) (6). No obstante, se estima que alrededor del 25 % de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en personas que nunca han fumado. Entre los factores de riesgo en no fumadores se incluyen la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco, exposición a ciertos carcinógenos como asbesto o radón, factores hormonales, genéticos y la dieta (7,8).

Los tumores pulmonares se clasifican en función de su histología en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (15-20 %) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (80-85 %) (9). Dentro de los carcinomas de pulmón no microcíticos (CPNM) se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47 %), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32 %) y carcinoma de células grandes (10-18 %) (10,11). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (12).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio localmente avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB, IIIC y estadio IV) y presentan muy mal pronóstico como refleja la tasa de supervivencia a 5 años del 10-13 % en estadios avanzados e inferior al 5 % en metastásicos (13), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo.

Entre las mutaciones conductoras más frecuentes en CPNM están las alteraciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), siendo las más frecuentes las deleciones del exón 19 (Ex19del) y las mutaciones puntuales del exón 21 (L858R) que representan el 85-90 % (9,12,14) de todas las mutaciones del EGFR, así como las inserciones en el exón 20 del EGFR (Ex20ins), que representan ≤ 12 % de los CPNM EGFR positivos (0,7 % a 2 % de todos los adenocarcinomas de CPNM) (15–18). En general, las mutaciones de EGFR son más frecuentes en personas que nunca han fumado, en el subtipo histológico de adenocarcinoma, en mujeres y en pacientes asiáticos (5).

El objetivo del tratamiento en CPNM avanzado es retrasar o prevenir la recurrencia, reducir el riesgo de recaídas, aumentar la supervivencia, el manejo de los síntomas y mejorar la calidad de vida, reduciendo al mínimo los posibles efectos secundarios producidos por el tratamiento (5,19,20). La estrategia de tratamiento para los pacientes con CPNM de nuevo diagnóstico tiene en consideración factores histológicos, la biología tumoral y expresión de PD-L1 (ligando 1 del receptor de muerte celular programada) y factores relacionados con el paciente: estado funcional, comorbilidades y preferencias. En pacientes con CPNM con estadios avanzados o metástasicos se recomienda determinar biomarcadores como alteraciones en EGFR , ALK, ROS1, BRAF, NTRK, MET, RET, KRAS y HER2, de gran utilidad para seleccionar tratamientos dirigidos contra dichas dianas y así seleccionar la terapia que más beneficie a cada paciente de forma individual (21–23).

La presencia de Ex20ins-EGFR se correlaciona con un peor pronóstico debido a la ineficacia de las terapias dirigidas disponibles hasta el momento actual (16). Por ello, a diferencia de otras alteraciones oncogénicas el tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM avanzado con Ex20ins EGFR según la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, *por sus siglas en inglés*) es la quimioterapia con un doblete de platino (Tabla 1). En segunda línea de tratamiento, a la progresión a quimioterapia, amivantamab en monoterapia está aprobado por la EMA en base a la evidencia del estudio CHRYSALIS, y es el tratamiento recomendado por las guías europeas (24). En la práctica habitual se prescribe quimioterapia con taxanos con posible combinación con antiangiogénicos, y en algunos casos inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) de EGFR con una eficacia limitada y asociadas con resistencia primaria. Amivantamab (anticuerpo biespecífico del receptor EGFR y MET) es el primer tratamiento autorizado en la Unión Europea (UE) dirigido específicamente a las Ex20ins-EGFR en el CPNM avanzado tras progresión a terapias con platino (25).

## Amivantamab (Rybrevant®)

Amivantamab (Rybrevant®) ha sido autorizado para una nueva indicación en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR (25,26).

Antes de iniciar el tratamiento con amivantamab, se debe determinar que el paciente es positivo para la mutación de inserción en el exón 20 del EGFR en muestras de tejido tumoral o plasma mediante un método de diagnóstico validado. El tratamiento con amivantamab debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de

medicamentos contra el cáncer y, además, debe ser administrado por un profesional sanitario con acceso al apoyo médico apropiado para manejar las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) si se producen.

La dosis inicial recomendada de amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed para pacientes de menos de 80 kg es de 1400 mg a la semana durante 4 semanas (en la semana 1, la perfusión se divide entre el día 1 y el 2, de la semana 2 a la 4, la perfusión se administra completa el día 1). Posteriormente, la dosis de mantenimiento es de 1750 mg cada tres semanas desde la semana 7 en adelante. Para un peso corporal mayor o igual a 80 kg, la dosis inicial es de 1750 mg a la semana durante 4 semanas (semana 1 la perfusión dividida entre los días 1 y 2, y de la semana 2 a la 4, la perfusión en el día 1) y la dosis de mantenimiento de 2100 mg cada 3 semanas desde la semana 7 en adelante. Cuando se usa en combinación, se debe administrar después de carboplatino y pemetrexed en el siguiente orden: pemetrexed, carboplatino y después amivantamab.

Antes de la perfusión (días 1 y 2 de la semana 1), se deben administrar antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP). Para las dosis posteriores, se requiere la administración de antihistamínicos y antipiréticos. Se debe reiniciar el tratamiento con glucocorticoides después de interrupciones de dosis prolongadas. Se deben administrar antieméticos según sea necesario.

Amivantamab se presenta como concentrado para perfusión en un vial de 7 ml que contiene 350 mg de amivantamab. Se administra en perfusión intravenosa tras su dilución con una solución estéril de glucosa al 5 % o en una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). Se debe administrar junto con una filtración en línea (26).

## Farmacología

Amivantamab es un anticuerpo bajo en fucosa, totalmente humano, biespecífico dirigido frente a EGFR y MET basado en una IgG1 con actividad inmunodirigida que se dirige a los tumores con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR. Amivantamab se une a los dominios extracelulares de EGFR y MET.

Amivantamab interrumpe las funciones de señalización del EGFR y MET mediante el bloqueo de la unión del ligando y el aumento de la degradación del EGFR y MET, impidiendo así el crecimiento y la progresión tumoral. La presencia de EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite dirigirse a estas células para que sean destruidas por células inmunitarias, como los linfocitos citolíticos naturales (*Natural Killers*, NKs) y los macrófagos, a través de los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y de trogocitosis, respectivamente (26).

## Eficacia (25,26)

### Diseño estudio principal *PAPILLON (61186372NSC3001)*

La eficacia de amivantamab se ha evaluado en el ensayo clínico (EC) PAPILLON, que es un estudio de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico que comparó el tratamiento con amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed (ACP) con la quimioterapia en solitario, carboplatino y pemetrexed (CP) en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que presentaban mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR y no habían recibido tratamiento previo.

El estudio se llevó a cabo en tres fases:

1. Fase de cribado: llevada a cabo dentro de los 28 días previos a la aleatorización.
2. Fase de tratamiento: comienza para cada paciente en el Ciclo 1 Día 1, y continúa hasta la visita de final de tratamiento, aproximadamente 30 días después de la suspensión del tratamiento. Se divide, en tratamiento de inicio, hasta 4 ciclos, y de mantenimiento, a partir del quinto ciclo.

3. Fase de seguimiento: seguimiento de los pacientes para valorar tratamiento posterior, estado de la enfermedad y supervivencia, hasta final del estudio, muerte, pérdida de seguimiento o retirada del consentimiento.

Amivantamab se administró según la posología recomendada descrita en la sección 4.2 de la Ficha Técnica. Se administró por vía intravenosa a razón de 1400 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 1750 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) una vez a la semana durante 4 semanas, y luego cada 3 semanas con una dosis de 1750 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 2100 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) a partir de la semana 7 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El carboplatino se administró por vía intravenosa a un área bajo la curva de concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) hasta un máximo de 12 semanas por 4 ciclos. Pemetrexed se administró por vía intravenosa en dosis de 500 mg/m$^2$ una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Además, se administró medicación pre-infusión a todos los pacientes. Con la infusión de pemetrexed se administraron, de forma concomitante, corticoides, ácido fólico y vitamina B12. Los pacientes del brazo ACP, recibieron previo a la infusión de amivantamab (entre 30-60 minutos antes) corticoides, antihistamínicos y antipiréticos.

La aleatorización se estratificó según estado funcional ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)* (0 o 1), metástasis cerebrales previas (sí o no) y empleo previo de TKIs (sí o no). Se aleatorizó a un total de 308 pacientes (1:1) al brazo ACP (n = 153) o al brazo CP (n = 155). Los pacientes aleatorizados al brazo CP con progresión de la enfermedad confirmada podían cruzarse de grupo para recibir monoterapia con amivantamab.

Los pacientes incluidos debían: tener ≥ 18 años sin tratamiento previo; tener un diagnóstico confirmado de CPNM no escamoso, localmente avanzado o metastásico, confirmado por histología o citología, que presenten mutaciones activadoras documentadas de inserción del exón 20 del EGFR; enfermedad medible de acuerdo con RECIST v1.1 *(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)*; estado funcional ECOG entre 0 y 1; y función adecuada de órganos y médula ósea.

Quedaron excluidos los pacientes que hubieran recibido cualquier tratamiento sistémico previo para CPNM localmente avanzado o metastásico, incluyendo agentes EGFR TKI en investigación dirigidos a mutaciones de inserción del exón 20, incluyendo TAK788 o poziotinib, con evidencia de enfermedad sincrónica de CPNM, o con metástasis cerebrales no tratadas.

Los criterios de inclusión para los participantes del brazo CP que optaron a entrar en la fase cruzada son: no recibir ninguna intervención sistémica para tratamiento del cáncer o tratamiento en investigación después de haber sido asignados al brazo CP del estudio; tener cualquier Evento Adverso (EA) sin resolver tras el primer tratamiento con una severidad de ≤ Grado 1 (excepto alopecia, que puede ser de Grado 2) a la hora de empezar el tratamiento de amivantamab en monoterapia; estado funcional ECOG entre 0 y 1; y función adecuada de órganos y médula ósea.

La variable principal fue supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por BICR *(Blinded Independent Central Review).* Las variables secundarias fueron tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta (DR), supervivencia global (SG), tiempo de terapia subsecuente (TTST, por sus siglas en inglés), supervivencia libre de progresión después de terapia subsecuente (PFS2, por sus siglas en inglés) y tiempo de progresión sintomática (TTSP, por sus siglas en inglés).

El análisis de eficacia, se hizo por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) y se incluyeron todos los participantes aleatorizados (n = 308), sin embargo, para el análisis de la seguridad se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis (n = 306). Las pruebas para el análisis estadístico se realizaron con un alfa bilateral de 0,05 y un intervalo de confianza (IC) del 95 %.

La variable principal se midió mediante la variable SLP. La eficacia del brazo ACP se comparó con la del brazo CP en base a la prueba *log rank*, inicialmente estratificado por estado funcional según ECOG (0 ó 1) e historial de metástasis cerebral (sí o no). El IC del 95 % se estimó basándose en un modelo de Regresión de Cox estratificado utilizando los

mismos factores de estratificación del rango logarítmico. La mediana de la SLP se estimó utilizando el método de Kaplan-Meier. La SG se analizó utilizando una metodología similar al análisis primario de la SLP. El análisis de la TRO se llevó a cabo por un modelo de regresión logística estratificado por estado funcional según ECOG (0 ó 1) e historial de metástasis cerebral (sí o no). Los resultados del análisis a través de la Odds Ratio (OR) se dan junto a un IC 95 % y el valor de p correspondiente. Los resultados de las variables secundarias se reportan con un IC del 95 % sin ajuste por multiplicidad.

## Resultados estudio principal

Un total de 308 pacientes fueron seleccionados para el estudio, 153 se aleatorizaron al brazo tratamiento ACP, y 155 al brazo de solo quimioterapia CP. Dos de los participantes del brazo ACP se retiraron antes de recibir la primera dosis.

Las características demográficas iniciales, por lo general, estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento. La edad media de la población fue de 60 años para los pacientes del brazo CP, y de 59,3 años para los pacientes del brazo ACP, con una predominancia de mujeres en ambos brazos (60 % de mujeres en el brazo CP, y 55,6% de mujeres en el brazo ACP). Con respecto a la raza de los participantes, la mayoría fueron de origen asiático (n = 186), y de raza blanca (n = 109). En cuanto a las características basales con respecto a la enfermedad, la mayoría de pacientes, en la fase de cribado, se encontraban en un estadio IVA de la enfermedad (n = 137; 44,5 %) y IVB (n = 167; 54,2 %), eran no fumadores (n = 179; 58 %) y tenían un ECOG de 1 (n = 198; 64,4 %).

Resultados del análisis realizado a fecha 3 de mayo de 2023

Los resultados de la variable principal, es decir, SLP (Figura A1), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de progresión objetiva de la enfermedad según BICR utilizando RECIST v1.1 o muerte (por cualquier causa), lo que ocurra primero, fueron, para el brazo ACP, una mediana de 11,37 meses (IC 95 %: 9,8 a 13,7) y, para el brazo de CP, una mediana de 6,7 meses (IC 95 %: 5,6 a 7,3) con un HR de 0,40 (IC 95 %: 0,29 a 0,52; p < 0,0001). La mediana de tiempo hasta la discontinuación del tratamiento fue de 13,13 meses (IC 95 %: 11,76 a 15,24) para el brazo ACP y de 7,46 meses (IC 95 %: 6,97 a 8,38) para el brazo CP, con una HR de 0,39 (IC 95 %; 0,29 a 0,5) con p < 0,0001.

Variables principales secundarias:

La TRO, definida como el porcentaje de participantes con mejor respuesta (respuesta total o parcial), definido por RECIST v1.1. fue de un 73 % (IC 95 %: 65 % a 80 %) para el brazo ACP, y de un 47 % (IC 95 %: 39 % a 56 %) para el brazo de CP, con una Odds Ratio de 3,0 (IC 95 %: 1,8 a 4,8; p < 0,0001).

La DR, definida como el tiempo entre la fecha de la primera respuesta documentada (completa o parcial), hasta la fecha de progresión de la enfermedad objetiva o muerte, lo que ocurra primero, fue para el brazo ACP una mediana de 10,09 meses (IC 95 %: 8,48 a 13,90) y para el brazo CP 5,55 (IC 95 %: 4,44 a 6,93). En la fecha de corte (03 de mayo de 2023), 70 participantes (46,4 %) del brazo ACP y 24 participantes (15,5 %) del brazo CP permanecían en el estudio.

En el último análisis de SG, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 30 meses, la mediana de SG aún no se había alcanzado en el brazo ACP (IC 95 %: 28,3 a no estimable [NE]) y fue de 28,6 meses en el brazo CP (IC 95 %: 24,4 a NE). El HR fue de 0,756 (IC 95 %: 0,50 a 1,14; p=0,1825) (Figura A2).

El TTST se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de inicio de la terapia anticancerosa posterior después de la interrupción del tratamiento en estudio, o muerte, lo que ocurra primero. La mediana en meses para el brazo ACP fue de 17,71 (13,67 a NE) y para el brazo CP 9,89 (8,57 a 11,07). El HR fue de 0,35 (IC 95%: 0,25 a 0,49; p < 0,0001). Hubo un porcentaje mayor de pacientes en el brazo ACP (62,1 %) que, a fecha de corte, no habían iniciado tratamiento subsecuente en comparación con el brazo CP (29,7 %).

La PFS2 se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad (según la evaluación del investigador) o muerte después del inicio de la terapia anticancerígena posterior, lo que ocurra primero.

En el brazo ACP, la mediana de PFS2 no se alcanzó (IC 95 %: 22,77 a NE) y para el brazo CP fue de 17,25 (IC 95 %: 13,96 a 21,52). La HR fue de 0,49 (IC 95 %: 0,32 a 0,76; p < 0,001).

Se llevó a cabo un análisis exploratorio para caracterizar la eficacia de amivantamab cuando se administra como monoterapia en un ciclo de 21 días, después de la progresión de la enfermedad tras recibir quimioterapia (Carboplatino + Pemetrexed). A fecha de corte de datos, un total de 65 participantes habían entrado en la fase cruzada y habían recibido al menos 1 dosis del tratamiento del estudio. La TRO fue del 39,3 % (IC del 95 %: 26,5 % a 53,2 %) y una mediana de DR de 11,07 meses (95 % IC: 5,19 a no estimable [NE]). Después de una mediana de seguimiento de 9,7 meses, la mediana de SLP fue de 6,77 meses (IC del 95 %: 4,40 a 9,59) y la mediana de SG fue de 17,68 meses (IC del 95 %: 12,09 a NE).

## Seguridad (25,26)

Los principales datos de seguridad de amivantamab presentados en la solicitud de autorización proceden del EC PAPILLON, donde se estudiaron pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 de EGFR que no habían sido tratados previamente. Además, se obtuvieron datos de soporte del EC CHRYSALIS, donde se estudiaron pacientes con CPNM que presentaban mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 de EGFR, cuya enfermedad había progresado durante o después de la terapia basada en platino, y recibieron la dosis recomendada de amivantamab.

En el estudio PAPILLON, 151 pacientes fueron expuestos a amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed, y 155 pacientes fueron expuestos solo a carboplatino y pemetrexed. Además, se obtuvieron datos adicionales de 65 pacientes que inicialmente se aleatorizaron al brazo CP y se pasaron a monoterapia con amivantamab debido a progresión de la enfermedad.

A fecha de corte de 3 de mayo de 2023, el 46,4 % (n = 70) del brazo ACP y un 15,5 % (n = 24) del brazo CP continuaban con el tratamiento. De los pacientes que suspendieron el tratamiento, la mayoría lo hicieron por progresión de la enfermedad (69 % del brazo CP y 33 % del brazo ACP). La suspensión por eventos adversos (EA) fue de un 9,3 % de pacientes en el brazo ACP y de un 9,0 % en el brazo CP. Los abandonos por EA relacionados con el tratamiento fueron reportados en un 7,9 % de los pacientes del brazo ACP y en un 7,7 % del brazo CP.

En general, el 100 % de los pacientes del brazo ACP y el 94,2 % de los pacientes del brazo CP tuvieron EA relacionados con el tratamiento. Los más comúnmente reportados en el brazo ACP fueron erupción cutánea, dermatitis acneiforme y paroniquia, que están relacionados con el mecanismo de acción de amivantamab, es decir, con la vía de EGFR.

En el conjunto de datos de amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed (n = 151), los EA más frecuentes en todos los grados fueron erupción cutánea (53,6 %), toxicidad ungueal (56,3 %), neutropenia (58,9 %), reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) (41,7 %), hipoalbuminemia (41,1 %), estreñimiento (39,7 %), náuseas (36,4 %), trombocitopenia (36,4 %), apetito disminuido (36 %), estomatitis (25 %), fatiga (15,2 %), alanina aminotransferasa elevada (33,1 %), aspartato aminotransferasa elevada (31,1 %), diarrea (20,5 %), vómitos (21,2 %) e hipopotasemia (21,2 %). Los EA graves incluyeron erupción cutánea (4,6 %), EPI (2,6 %), hipopotasemia (2,0 %) y vómitos (2,0 %). El ocho por ciento de los pacientes interrumpieron definitivamente la administración de amivantamab debido a las reacciones adversas. Las más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento de amivantamab fueron enfermedad pulmonar intersticial (2,6 %), erupción cutánea (2,0 %), toxicidad ungueal (2,0 %) y RRP (0,7 %).

Los EA más frecuentes en el brazo CP fueron neutropenia (45,2 %), náuseas (42 %), estreñimiento (30 %), disminución del apetito (28 %), alanina aminotransferasa elevada (36 %), aspartato aminotransferasa elevada (33 %), trombocitopenia (29,7 %) y fatiga (21 %). El 8% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con quimioterapia debido a eventos adversos.

La aparición de pirexia y hemorroides se ha reportado con una mayor incidencia en pacientes tratados con ACP que en pacientes tratados con CP. Pirexia se reportó en el brazo ACP en un 15,9 % de pacientes, y el brazo CP en un 5,8 %, aunque fueron eventos de grado 1 y 2. La aparición de hemorroides fue del 11,9 % en el brazo ACP mientras que en el brazo CP fue en un 1,3 %, aunque la mayoría de eventos fueron de grado 1 o 2.

Se reportaron EA de grado 3 relacionados con el tratamiento en el 56,3 % de los pacientes del brazo ACP en comparación con 41,9 % del brazo CP. Los EA de grado 4 se reportaron en el 14,6 % de pacientes del brazo ACP, y en el 9 % del brazo CP. Los EA de grado 4 más frecuentes fueron neutropenia (9,9 % brazo ACP vs. 3,9 % brazo CP), trombocitopenia (4,6 % vs. 5,8 %) e hipokalemia (2 % vs. 0,6 %).

Los EA de especial interés, pre-definidos por protocolo de acuerdo con el perfil de seguridad de amivantamab en monoterapia, fueron erupción cutánea, reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), y neumonía/enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés: *Interstitial Lung Disease*). La erupción cutánea se reportó en el 53,6 % de pacientes del brazo ACP y en un 7,7 % de pacientes en el brazo CP. Las RRP aparecieron rápidamente tras la primera infusión del tratamiento ACP (41,7 %), aunque el rango de aparición fue amplio, mientras que para el brazo CP solo se reportó en 2 pacientes (1,3 %). En cuanto a la neumonía/ILD se reportó en 2,6 % en el brazo ACP mientras que en el brazo CP fue del 0 %. Los 4 EA de neumonías reportadas en el brazo ACP fueron de grado 3.

Entre los EA graves (EAG) notificados con mayor frecuencia (reportados en ≥ 2 % de los participantes en cualquiera de los grupos) se encuentran la neumonía y la neumonitis (4,0 % y 2,6 % en el brazo ACP vs. 2,6 % y 0 % en el brazo CP), COVID-19 (2,0 % en el brazo ACP frente a 0,6 % en el brazo CP), embolia pulmonar (2,6 % en ambos grupos de tratamiento), disnea y derrame pleural (0,7 % para ambos en el brazo ACP frente a 3,2 % para ambos en el brazo CP grupo), hipopotasemia (2,0% en el brazo ACP frente a 0,6% en el brazo CP), trombocitopenia y anemia (2,0 % y 0,7 % en el brazo ACP frente a 3,2 % y 3,9 % en el brazo CP). No se informó ningún EAG individual en > 5% de los pacientes en ningún grupo de tratamiento.

Los pacientes fallecidos durante el estudio han sido 42 (27,1 %) para el brazo CP y 28 (18,3 %) para el brazo ACP. Del total de muertes, 30 (19,4 %) se han producido por progresión de la enfermedad en el brazo CP y 20 (13,1 %) en el brazo ACP.

A fecha de corte de datos, un total de 65 pacientes del brazo CP había entrado en la fase cruzada, donde recibieron amivantamab en monoterapia, y a esta fecha permanecían con el tratamiento 35 (53,8 %). La mayoría de abandonos se debió a progresión de la enfermedad. La mediana de seguimiento en la fase cruzada fue de 9,76 meses y la mediana de duración del tratamiento fue de 4,93 meses (8 ciclos de tratamiento). La mayoría de participantes en la fase cruzada (63; 96,9 %) tuvieron al menos un EA de especial interés, erupción cutánea (84,6 %), RRP (49,2 %) y neumonitis/ILD (3,1 %), la mayoría de grado 1 y 2.

## Discusión

El cáncer de pulmón es uno de los tumores que más alteraciones oncogénicas presenta (EGFR, ALK, BRAF, HER2, entre otras), hecho que le hace candidato al tratamiento dirigido mediante fármacos más selectivos. Aunque la terapia dirigida es el estándar de tratamiento en muchos casos, no lo es para todas las alteraciones genómicas, como es el caso de los tumores que albergan las mutaciones del Ex20ins-EGFR para los que, los ITK-EGFR de primera, segunda y tercera generación muestran una eficacia limitada, por lo que la quimioterapia sigue siendo la estrategia más adecuada en este subgrupo de pacientes (9,12,19,27,28), si bien, después de la progresión con terapia basada en platino, estos pacientes tienen pocas alternativas de tratamiento.

Actualmente, el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación del Ex20ins-EGFR es la quimioterapia basada en doblete platino, carboplatino + pemetrexed (4 ciclos), y a continuación pemetrexed de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad (19,23). Con respecto a la Guía de práctica clínica del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), el tratamiento de primera línea para esta mutación en concreto es la combinación de amivantamab con quimioterapia basada en el doblete platino (carboplatino + pemetrexed) (27).

Además, de acuerdo con la ESMO *living guidelines* y apoyado por la SEOM, amivantamab en combinación con quimioterapia como tratamiento en primera línea alcanza un nivel de recomendación IB y MCBS 3. Hoy en día, por tanto, no existe ningún otro tratamiento específico para el CPNM con esta mutación en concreto (29,30).

La indicación de amivantamab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea de CPNM con mutación Ex20ins-EGFR se autorizó en base a el ensayo clínico pivotal PAPILLON, donde se comparó amivantamab en combinación con quimioterapia. PAPILLON, fue un EC de fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico, comparado con quimioterapia en solitario (carboplatino-pemetrexed), con el objeto principal de evaluar la eficacia, medida por Supervivencia Libre de Progresión (SLP), en participantes tratados con amivantamab-carboplatino-pemetrexed (ACP) versus quimioterapia, compuesta por carboplatino-pemetrexed (CP) (25).

El diseño del estudio PAPILLON se considera adecuado para valorar los efectos y seguridad aislados de amivantamab. La elección de CP como comparador, fue apropiada, ya que actualmente no hay ninguna terapia dirigida al tratamiento de CPNM con mutación Ex20ins-EGFR en primera línea. Los criterios de inclusión/exclusión son adecuados para identificar a la población con CPNM avanzado. Los pacientes que pasaron a la fase cruzada, fueron reevaluados para asegurar que cumplían los criterios de elegibilidad a la hora de recibir tratamiento de amivantamab en monoterapia.

La elección de la variable principal, SLP, es aceptable, en vez de SG, debido al mal pronóstico de la enfermedad. La elección de SG como variable secundaria cuando la variable principal es SLP, está en concordancia con las guías metodológicas de la EMA.

Los resultados del estudio PAPILLON demostraron una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en términos de SLP con el tratamiento con ACP en comparación con CP, con medianas de SLP de 11,37 y 6,7 meses, respectivamente, y un HR de 0,40 (IC 95 %: 0,29 a 0,52; p < 0,0001). Los análisis de sensibilidad y los análisis de subgrupos mostraron resultados consistentes con el análisis principal. Los datos disponibles de SG más actualizados son aún inmaduros, con tan solo un 30% de eventos. Aunque no alcanzan la significación estadística, sí muestran una tendencia a favor del brazo experimental (ACP) incluso teniendo en cuenta que un 66% de pacientes del brazo control recibieron, a la progresión de quimioterapia, una segunda línea de tratamiento con amivantamab en monoterapia. En el brazo experimental (ACP) la mediana de SG no se alcanzada frente a 28,6 meses en el brazo control (CP) y HR = 0,756 (IC 95 %: 0,501 a 1,142). Las curvas de Kaplan Meier (Figura A2) de SG de los brazos de tratamiento se cruzan aproximadamente a los 6 meses, de forma que se observa un incremento del riesgo en el brazo ACP para los 6 primeros meses, que cambia posteriormente. Los datos de seguridad no sugieren que este efecto observado durante los 6 primeros meses sea debido a un incremento en la toxicidad en el brazo ACP. Se espera que los resultados finales de SG estén disponibles durante el cuarto trimestre de 2025. Las variables posteriores a la progresión (TTST, PFS2 y TTSP) mostraron resultados estadísticamente significativos a favor del brazo ACP, lo que sugiere que el beneficio observado se conserva durante las líneas posteriores de tratamiento. Como terapias posteriores, los pacientes del grupo de ACP recibieron principalmente inmunoquimioterapia seguida por otros TKI u otros agentes en investigación. En general, los resultados de los criterios de valoración secundarios relacionados con la terapia anticancerígena posterior respaldan el beneficio con un régimen de primera línea con amivantamab añadido al CP.

En general, el perfil de seguridad de la combinación ACP está en línea con los perfiles de seguridad conocidos de sus componentes. La mayoría de pacientes de ambos brazos recibieron los 4 ciclos previstos de carboplatino, y continuaron con el tratamiento de mantenimiento de pemetrexed, en el cual permanecieron más tiempo los pacientes del brazo ACP que los del brazo CP. Por tanto, la adición de amivantamab al doblete platino no afectó a la dosis acumulada administrada de ninguno de los agentes quimioterapéuticos. En general la exposición del paciente es aceptable y no genera preocupación.

La mayoría de pacientes de ambos brazos, experimentaron al menos 1 EA, 100 % de pacientes del brazo ACP y 98,1 % de pacientes del brazo CP. La frecuencia de EA adversos, como se esperaba, fue mayor en los pacientes del brazo ACP que en los del brazo CP. Lo mismo ocurrió con la incidencia de EA de grado ≥ 3 (75,5 % vs. 53,5 %), EA graves (37,1 % vs. 31,0 %)

y con las modificaciones (48,3 % vs. 22,6 %) o interrupciones de dosis (23,8 % vs. 10,3 %) debidas a EA. Los EA reportados estuvieron en consonancia con los EA adversos relacionados con la inhibición de EGFR y MET. De entre los eventos asociados a la inhibición de EGFR se encuentran erupción cutánea y dermatitis acneiforme (53,6 % y 31,1 % en el grupo de ACP vs. 7,7 % y 3,2 % en el grupo de CP, respectivamente), estomatitis (25,2 % vs. 5,8 %), diarrea (20,5 % vs. 12,9 %) y paroniquia (56,3% vs. 0%). Además, la hipoalbuminemia (41,1 % vs. 9,7 %) y el edema periférico (29,8 % vs. 10,3 %) asociados a MET fueron más frecuentes en el grupo de ACP. Aunque existe un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer avanzado/metastásico y en pacientes que reciben quimioterapia, las tasas de incidencia ajustadas de TEV indican un mayor riesgo de TEV en pacientes tratados con amivantamab.

La RRP también fueron más comunes en el grupo de ACP que en el de CP (41,7 % vs. 1,3 %) y la mayoría fueron de Grado 1-2 (96,8 %). Pirexia y la aparición de hemorroides se identificaron como EA de amivantamab tanto en tratamiento en monoterapia (31) o como en combinación con quimioterapia (32) en una frecuencia mayor que en el tratamiento con solo quimioterapia (15, % vs 5,8 % y 11,9 % vs 1,3 % respectivamente).

Se notificaron EA que provocaron la muerte en siete pacientes (4,6 %) del brazo ACP y en cuatro pacientes (2,6 %) del brazo CP. Aparte de las dos muertes relacionadas con la COVID-19, no hubo desequilibrios obvios en los EA que condujeran a la muerte entre los brazos de tratamiento. De todas las muertes, se evaluó que 3/7 en el grupo de ACP y 2/4 en el grupo de CP estaban relacionadas con cualquiera de los fármacos del estudio, y no se informó que ninguna estuviera asociada con amivantamab, ni con RRP de amivantamab.

La incidencia general de EA fue mayor en pacientes > 65 años versus < 65 años y en pacientes con estado funcional ECOG 1 versus 0 en ambos brazos de tratamiento. Las diferencias fueron generalmente mayores en el grupo ACP que en el grupo CP, lo que se espera con un tratamiento complementario a la quimioterapia. En general, la toxicidad de amivantamab parece ser manejable con medidas de apoyo y ajustes de dosis.

En general, los datos de seguridad de amivantamab en monoterapia administrado cada tres semanas en la fase cruzada de PAPILLON fueron consistentes con los datos de amivantamab en monoterapia cada dos semanas en el estudio CHRYSALIS y con los datos de seguridad de la terapia combinada con amivantamab en el grupo de PAPILLON ACP. Los EA notificados en la fase cruzada coincidieron con las reacciones adversas establecidas de amivantamab.

Por tanto, con los datos aportados de eficacia, en los que se ve una mejora estadísticamente significativa de la SLP, al igual que en las variables posteriores a la progresión (TTST, PFS2 y TTSP), que respaldan el beneficio de la terapia en primera línea de ACP, y a la espera de futuros datos de SG pero con una tendencia hacia el beneficio en el brazo ACP, y unos datos de seguridad, que en general están en línea con lo previamente informado en pacientes tratados con amivantamab en monoterapia, con EA conocidos como erupción cutánea, dermatitis acneiforme, hipoalbuminemia, hipopotasemia y RRP, y viéndose que el perfil de seguridad se considera tolerable y manejable con interrupción o reducción de la dosis, se puede considerar la terapia en primera línea de amivantamab en combinación con el doblete platino como una opción preferente a considerar.

## Conclusión

Amivantamab se ha autorizado como tratamiento en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR.

Los resultados del estudio mostraron una SLP mayor para el brazo ACP (mediana de 11,37 meses), que para el brazo CP (mediana de 6,7 meses) con un HR de 0,40 (IC 95 %: 0,29 a 0,52; p < 0,0001). La TRO, mostró un porcentaje mayor de pacientes para el brazo ACP (73 %) que para el brazo CP (47 %), además de una DR mayor para el brazo ACP (mediana de 10,09 meses) que para el brazo CP (mediana de 5,55 meses). Los resultados posteriores a la progresión también mostraron resultados estadísticamente significativos a favor del brazo ACP.

Con respecto a la seguridad, los EA más frecuentemente notificados asociados con la inhibición de EGFR fueron erupción cutánea y dermatitis acneiforme, estomatitis, diarrea y paroniquia. EA como neutropenia, anemia y náuseas están relacionados con el tratamiento de quimioterapia. Los EA relacionados con la infusión, se dieron en un mayor porcentaje en los pacientes del brazo ACP que en los pacientes del brazo CP.

Amivantamab es el primer fármaco dirigido específicamente a pacientes con CPNM con mutación Ex20ins-EGFR. Hasta el momento actual, el tratamiento en primera línea es la quimioterapia basada en doblete platino (carboplatino + pemetrexed). Sin embargo, los resultados del estudio respaldan la consideración de amivantamab en combinación con el doblete platino (CP) como la opción preferente de tratamiento en pacientes que padezcan CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, ya que ofrece una opción eficaz y segura en aquellos que presenten esta mutación en concreto.

## Grupo de expertos

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACAP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

# Anexo

**Figura A1.** Gráfica Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión por BICR (25).

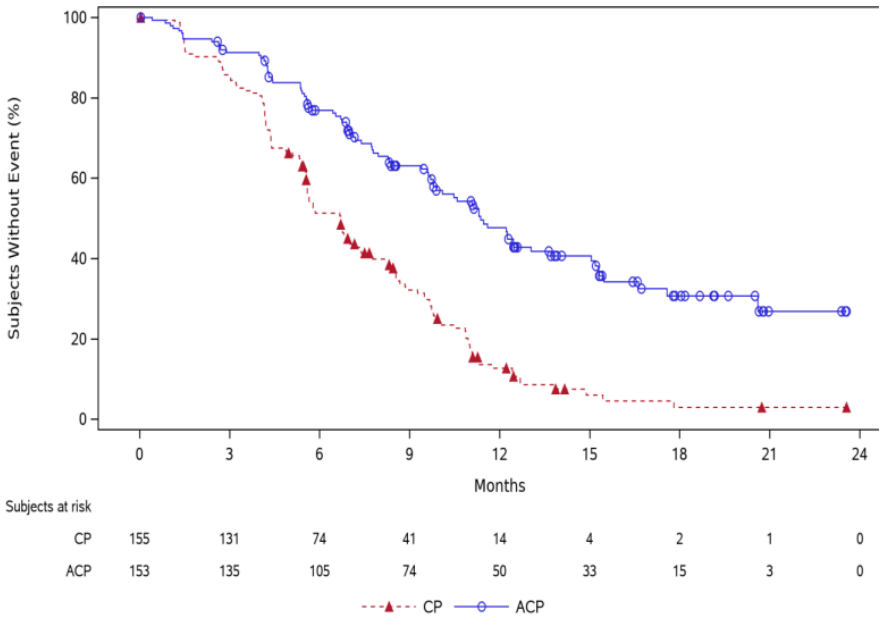



**Figura A2.** Gráfica Kaplan-Meier de la Supervivencia Global (25).

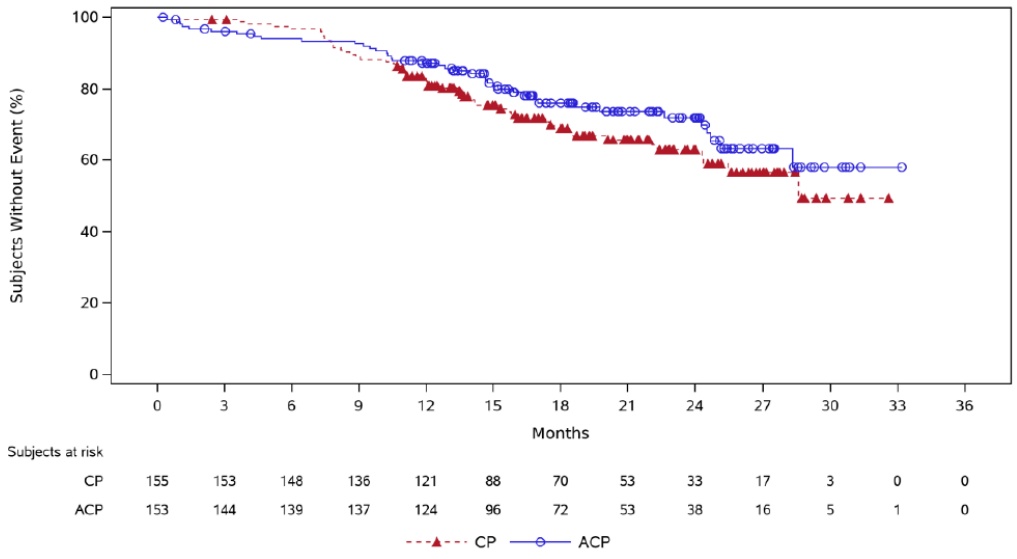


**Tabla A1.** Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

| Nombre | **Amivantamab + carboplatino + pemetrexed** (26,33) | **Carboplatino + pemetrexed** (33–35) |
|---|---|---|
| **Presentación** | Concentrado para solución para perfusión (Vial de 7 ml contiene 350 mg) | Concentrado para solución para perfusión (pemetrexed)<br>1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de carboplatino |
| **Posología** | **Pacientes < 80 kg:** dosis inicial es de 1400 mg a la semana durante 4 semanas (en la semana 1, la perfusión se divide entre el día 1 y el 2, de la semana 2 a la 4, la perfusión se administra completa el día 1). Posteriormente, la dosis de mantenimiento es de 1750 mg cada tres semanas desde la semana 7 en adelante.<br>**Pacientes ≥ 80 kg:** dosis inicial es de 1750 mg a la semana durante 4 semanas (semana 1 la perfusión dividida entre los días 1 y 2, y de la semana 2 a la 4, la perfusión en el día 1) y la dosis de mantenimiento de 2100 mg cada 3 semanas desde la semana 7 en adelante. | Carboplatino: área bajo la curva de concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) una vez cada 3 semanas hasta un máximo de 12 semanas.<br>Pemetrexed: dosis de 500 mg/m2 una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. |
| **Indicación aprobada en FT o no** | Indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR. | Carcinoma microcítico de pulmón (carboplatino)<br>Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa. |
| **Efectos adversos** | Erupción cutánea (53,6 %), toxicidad ungueal (66,3 %), neutropenia (58,9 %), reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) (41,7 %), hipoalbuminemia (41,1 %), estreñimiento (39,7 %), náuseas (36,4 %), trombocitopenia (36,4 %), apetito disminuido (36 %), estomatitis (25 %), fatiga (15,2 %), alanina aminotransferasa elevada (33,1 %), aspartato aminotransferasa elevada (31,1 %), diarrea (20,5 %), vómitos (21,2 %) e hipopotasemia (21,2 %). | Neutropenia (45,2 %), náuseas (42 %), estreñimiento (30 %), disminución del apetito (28 %), alanina aminotransferasa elevada (36 %), aspartato aminotransferasa elevada (33 %), trombocitopenia (29,7 %) y fatiga (21 %). |

## Referencias


1. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. 2022. Available from: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf
2. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2024 [Internet]. 2024. Available from: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf
3. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. Curr Oncol 2022. 2022;29:1828–39.
4. Median Age of Cancer Patients. 2010;12–5. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/topic_med_age.pdf
5. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2014;25(May 2014):iii27–39. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu199
6. ESMO. Metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. Available from: https://www.esmo.org/guidelines
7. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative "non-smoking-associated lung cancer": Epidemiology and clinical features. Int J Clin Oncol. 2011;16(4):287–93.
8. Wolf AMD, Oeffinger KC, Shih TY, Walter LC, Church TR, Fontham ETH, et al. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):50–81.
9. Dorta-Suárez M, de Miguel M, Amor-Carro O, Calderón JM, González-Ortega McC, Rodríguez-Abreu D. The state of the art of EGFR exon 20 insertions in non-small cell lung cancer: Diagnosis and future perspectives. Cancer Treat Rev. 2024;124(August 2023).
10. National Cancer Institute. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)- Health Professional Version [Internet]. 2024. Available from: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq
11. Pan B, Liang J, Shi H, Rao K, Guo W, Zhan C. Epidemiological characteristics and therapeutic advances of EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. Thorac Cancer. 2023;14(33):3247–58.
12. Seo D, Lim JH. Targeted Therapies for EGFR Exon 20 Insertion Mutation in Non-Small-Cell Lung Cancer. Int J Mol Sci. 2024;25(11).
13. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39–51.
14. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(36):13306–11.
15. Wen B, Lampe JN, Roberts AG, Atkins WM, Rodrigues AD, Nelson SD. EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas. October. 2013;454(1):42–54.
16. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, Bauml JM, Ignatius Ou SH, Gadgeel SM, 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.
17. Kumar A, Petri ET, Halmos B, Boggon TJ. The Structure and Clinical Relevance of the EGF Receptor in Human Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2008;26(20):1742–51. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf
18. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst. 2005;97(5):339–46.
19. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. Ann Oncol [Internet]. 2023;34(4):339–57. Available from: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009

20. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de pulmón? [Internet]. 2024. Available from: https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html

21. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2018 Oct;29(Suppl 4):iv192–237.

22. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung Cancer in never smokers - A review. Eur J Cancer. 2012;48(9):1299–311.

23. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol [Internet]. 2019;21(1):3–17. Available from: https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1

24. L. E. Hendriks1 KMK, , J. Menis3, T. S. Mok4, U. Nestle5, 6, A. Passaro7, S. Peters8, D. Planchard9, E. F. Smit10 11, B. J. Solomon12, G. Veronesi13, 14 & M. Reck15 on behalf of the EGC. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical. 2023.

25. European Medicines Agency. European Assessment Public Report: Rybrevant. 2024.

26. European Medicines Agency. Ficha técnica: Rybrevant. 2023.

27. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2024;22(4):249–74.

28. A B van V, B JFVMRS, C SMSH, D MSP, E KM, F DAMH, et al. Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer [Internet]. 2020;141:9–13. Available from: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.12.013.

29. ESMO. Lung & Chest Cancers. Pocket Guideline 2024 [Internet]. 2024. Available from: https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaID=1&loadPdf=1

30. SEOM. 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 . 2024;2024(2).

31. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, 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):3391–402.

32. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions . N Engl J Med. 2023;389(22):2039–51.

33. EMA. European Public Assessment Report: Rybrevant. 2024.

34. AEMPS. Ficha técnica: Carboplatino. 2024.

35. AEMPS. Ficha técnica: Pemetrexed. 2023.