

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-353/V1/09042025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de amivantamab (Rybrevant®) en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR

Fecha de publicación: 09 de abril de 2025

Índice

Introducción	1
Amivantamab (Rybrevant®).....	2
Farmacología	3
Eficacia (19,20).....	3
Diseño del estudio MARIPOSA-2.....	3
Resultados del estudio principal	5
Seguridad (19,20).....	6
Discusión	7
Conclusión	11
Grupo de expertos	13
Anexo.....	14
Referencias.....	17

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 12,4 % de todos los cánceres diagnosticados (1). En España, las cifras de CP estimadas en 2025 son de 34.506 nuevos casos (23.442 en varones y 11.064 en mujeres). En 2023 se notificaron 22.827 fallecimientos por tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón en España (16.582 en varones y 6.245 en mujeres) (2). La mayor parte de los casos presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (3).

El tabaquismo está considerado como el principal factor de riesgo (4). Entre los no fumadores, el principal factor de riesgo es la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco y a ciertos carcinógenos como asbesto o radón (4,5).

En función de su histología, el CP se puede clasificar principalmente en dos grandes grupos: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa entre el 80 y el 85 % de los casos, o el CP de células pequeñas o microcítico (10-15 %). Dentro del 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 %) (6,7). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (8).

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 % (8-10) 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) (11-14). 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 (15).

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 (16), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo.

Los objetivos del tratamiento del CPNM son el incremento de la supervivencia global (SG), el manejo de los síntomas y la mejora de la calidad de vida. La estrategia de tratamiento para los pacientes con CPNM de nuevo diagnóstico tiene en consideración factores histológicos, el genotipo del tumor, la expresión del ligando 1 del receptor de muerte celular programada (PD-L1), el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente. En pacientes con CPNM con estadios avanzados o metastásicos se recomienda determinar biomarcadores como EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), ALK (quinasa de linfoma anaplásico), ROS1 (receptor tirosina-quinasa), BRAF V600 (proto-oncogen), PD-L1 (proteína control inmunitario), NTRK (receptor neurotrófico de la proteína quinasa), RET (gen crecimiento celular normal), KRAS (virus del sarcoma rata Kristen) o MET (factor de transición epitelial mesenquimal), de gran utilidad para seleccionar tratamientos dirigidos contra dichas dianas y así seleccionar la terapia que más beneficie a cada paciente de forma individual (4,6,17).

De acuerdo con la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), los inhibidores tirosina cinasa (TKIs) dirigidos a EGFR constituyen la primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR clásicas (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 L858R), siendo osimertinib la opción preferente de tratamiento, especialmente en pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC). Para los pacientes que progresan con osimertinib, hasta ahora, el estándar de tratamiento es la quimioterapia doble basada en platino. En la última actualización de la guía, se ha incluido amivantamab en combinación con quimioterapia basada en doblete platino como opción preferente, y la combinación de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino se puede considerar en pacientes en buen estado que no presenten contraindicación para los inhibidores del *checkpoint* inmunológico (18).

Amivantamab (Rybrevant®)

Amivantamab (Rybrevant®) ha sido autorizado para una nueva indicación en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR (19,20).

Antes de iniciar el tratamiento con amivantamab, se debe determinar el estado de las mutaciones 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 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 (19).

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 del EGFR, como las deleciones del exón 19, las mutaciones de sustitución L858R y las inserciones en el exón 20. 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 y los macrófagos, a través de los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) y de trogocitosis, respectivamente (19).

Eficacia (19,20)

La eficacia de amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso avanzado o metastásico con deleciones en el exón 19 (Ex19del) o mutaciones de sustitución L858R del exón 21 (L858R) del EGFR, se evaluó en el estudio MARIPOSA-2 (NCT04988295; EudraCT Number: 2021-001825-33).

Diseño del estudio MARIPOSA-2

El ensayo clínico (EC) MARIPOSA-2, es un ensayo de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico que compara la eficacia y seguridad de la combinación de lazertinib-amivantamab-carboplatino-pemetrexed (Brazo A o brazo LACP/ACP-L) vs carboplatino-pemetrexed (Brazo B o brazo CP) y, amivantamab-carboplatino-pemetrexed (Brazo C o brazo ACP) vs carboplatino-pemetrexed (Brazo B), en pacientes con CPNM avanzado o metastásico con mutaciones en Ex19del o L858R en EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR.

Para la actual indicación, basada en este EC, se tiene en cuenta solo los resultados de eficacia y seguridad del Brazo C (ACP) vs Brazo B (CP).

El protocolo original de MARIPOSA-2, comparaba únicamente Brazo A (LACP/ACP-L) vs Brazo B (CP), y en la enmienda 1 del protocolo (23 de junio de 2022), debido a los resultados procedentes del estudio CHRYSALIS que demostraron actividad antitumoral prometedora en el brazo C (ACP), se decidió añadir una nueva hipótesis, la comparación del Brazo C (ACP) vs Brazo B (CP). Los resultados del Brazo A (LACP/ACP-L) vs Brazo B (CP) no se tuvieron en cuenta debido al cambio de dosificación que se implementó por los eventos adversos (EA) de grado 4 y EA graves que se notificaron tras la pauta de tratamiento de LACP. En la enmienda 5 del protocolo, se cambió el esquema de dosificación, atrasando la administración de lazertinib hasta el Ciclo 5 día 1 o, tras la interrupción de administración de carboplatino. Por tanto, debido al cambio de esquema de dosificación del Brazo A, y al seguimiento limitado de esta cohorte, los resultados de esta cohorte no se han tenido en cuenta para esta nueva indicación.

El estudio se llevó a cabo en tres fases:

1. Fase de cribado: los participantes fueron aleatorizados para recibir los tratamientos en un ratio 2:2:1 (Brazos A:B:C).
2. Fase de tratamiento: desde el comienzo de tratamiento en Ciclo 1 día 1 hasta el día de visita de final de tratamiento (aproximadamente 30 días después de la última dosis del tratamiento en estudio).
3. Fase de seguimiento: pacientes que hayan interrumpido el tratamiento por cualquier razón y hayan continuado con una terapia oncológica subsecuente.

Amivantamab se administró por vía intravenosa a razón de 1400 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 1750 mg (para los pacientes ≥ 80 kg) Ciclo 1 Día 1/2 (primera dosis se dividió en dos), 8 y 15, y Ciclo 2 Día 1. Luego, una dosis de 1750 mg (para los pacientes < 80 kg) o de 2100 mg (para los pacientes ≥ 80 kg), Día 1 de cada 21 días de ciclo, a partir del Ciclo 3. Carboplatino se administró por vía intravenosa a un 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. Pemetrexed se administró por vía intravenosa en dosis de 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, con suplementación de ácido fólico y vitamina B12. El tratamiento carboplatino-pemetrexed del Brazo B se administró de igual forma que en el brazo C.

La aleatorización se estratificó según: línea terapéutica de osimertinib (1ª línea vs 2ª línea), metástasis cerebrales previas (sí vs no), y raza asiática (sí vs no). Se aleatorizó a un total de 657 pacientes (2:2:1), brazo A (n = 263), Brazo B (n = 263) y Brazo C (n = 131).

Los pacientes incluidos debían tener: confirmación histológica o citológica de CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones en Ex19del o L858R; enfermedad medible de acuerdo con RECIST v1.1 (por sus siglas en inglés *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*); ECOG (por sus siglas en inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*) entre 0 y 1; función adecuada de órganos y médula ósea; hayan progresado en la enfermedad tras osimertinib como tratamiento más reciente y haya sido administrado en monoterapia tanto de primera línea como de segunda línea tras TKI de primera y segunda generación; pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, clínicamente estables y con una dosis de corticoides invariable.

Quedaron excluidos los pacientes que recibieron tratamiento anticancerígeno sistémico previo para CPNM no escamoso localmente avanzado o metastásico o en el entorno neoadyuvante además de los tratamientos permitidos anteriormente. Pacientes que hayan recibido tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante pudieron ser incluidos si la progresión de la enfermedad ocurrió al menos 12 meses después de la última dosis de dicha terapia con progresión de la enfermedad o, después de osimertinib en el entorno localmente avanzado o metastásico.

La variable principal fue supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de progresión objetiva de la enfermedad según BICR (por sus siglas en inglés *Blinded Independent Central*

Review) utilizando RECIST v1.1 o muerte (por cualquier causa), lo que ocurra primero. Las variables secundarias fueron tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR), según BICR utilizando RECIST v1.1; duración de la respuesta (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, según BICR utilizando RECIST v1.1; supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa; tiempo de terapia subsecuente (TTST, *por sus siglas en inglés*), definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización de la terapia anticancerosa posterior hasta la discontinuación de ésta o la muerte, lo que ocurra primero; supervivencia libre de progresión después de terapia subsecuente (SLP2), definida 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; SLP intracraneal, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de enfermedad intracraneal o muerte, lo primero que ocurra según BICR; TRO intracraneal, definida como la proporción de pacientes que consiguen una CR o PR intracraneal según BICR utilizando RESIST v1.1; DR intracraneal, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de enfermedad intracraneal, evaluado por BICR utilizando RESIST v1.1.

El análisis de eficacia, se hizo por intención de tratar (ITT, *por sus siglas en inglés*) y se incluyeron todos los participantes aleatorizados (n = 394), sin embargo, para el análisis de la seguridad se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis (n = 373).

La eficacia de variable principal del brazo ACP se comparó con la del brazo CP en base a la prueba *log rank*. El intervalo de confianza (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 multiplicidad se abordó utilizando un enfoque gráfico aplicado en un diseño secuencial de grupo (enmienda 1, 23 de junio de 2022). Se planeó un análisis principal para SLP y los puntos finales secundarios clave (es decir, TRO y SG) en el estudio. Además, la SG se analizaría en 2 puntos adicionales en el tiempo: al 75% de la fracción de información de SG y en el análisis final de SG.

La TRO se analizó utilizando un modelo de regresión logística, estratificado por los factores usados en la aleatorización. Los resultados del análisis se presentaron a través de Odds Ratio, junto con el IC del 95 % y su correspondiente valor p. La SG se analizó utilizando una metodología similar al análisis primario de la SLP.

Resultados del estudio principal

Un total de 394 pacientes fueron seleccionados para el estudio, 131 fueron aleatorizados al Brazo C (ACP), y 263 al Brazo B (CP).

Las características demográficas iniciales, por lo general, estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento. La edad media de la población fue de 60,6 años para los pacientes del brazo B, y de 61,2 años para los pacientes del brazo C, con una predominancia de mujeres en ambos brazos (59,7 % de mujeres en el brazo B, y 61,8 % de mujeres en el brazo C). Con respecto a la raza de los participantes, la mayoría fueron de origen asiático (n = 190; 48,2 %), y de raza blanca (n = 183; 46,4 %). 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 = 69; 17,5 %) y IVB (n = 324; 82,2 %), eran no fumadores (65,5 %), con un ECOG de 1 (60,4 %) y presentaban metástasis cerebral el 45,2 %. Todos los pacientes en el FAS (*Full Analysis Set*) presentaban mutación en EGFR, el 69,2 % Ex19del, y el 30,8 % L858R. Con respecto a terapias anteriores, el 70 % había recibido 1 línea de tratamiento previa y el 30 % restante 2. De acuerdo con el protocolo del estudio, el tratamiento previo debía ser con osimertinib. En un 75,5 % de pacientes, osimertinib fue administrado como primera línea de tratamiento y, para el resto, 29,4 %, como segunda línea de tratamiento.

Resultados del análisis realizado a fecha 10 de julio de 2023

La mediana de duración del tratamiento del brazo C (ACP) fue de 6,31 meses. Recibieron amivantamab una mediana de 9 ciclos, carboplatino una mediana de 4 ciclos, y pemetrexed una mediana de 9 ciclos. La mediana de duración del tratamiento de los pacientes del brazo B (CP) fue de 3,68 meses, recibieron carboplatino una mediana de 4 ciclos y pemetrexed una mediana de 6 ciclos. La mediana de seguimiento del estudio fue de 8,97 meses para el brazo C y de 8,34 meses para el brazo B.

Los resultados de la variable principal, es decir SLP (Figura 1) fueron para el brazo C, una mediana de 6,28 meses (IC 95 %: 5,55 a 8,41) y, para el brazo B, una mediana de 4,17 (IC 95 %: 4,04 a 4,44) con un Hazard Ratio (HR) de 0,48 (IC 95 %: 0,36 a 0,64; $p < 0,0001$). En el análisis por subgrupos, definidos por las características clínicas iniciales de la enfermedad, muestran un beneficio estadísticamente significativo en todos ellos.

Resultados de las variables secundarias clave: la TRO fue de un 63,8 % (IC 95 %: 55,0 % a 72,1 %) para el brazo C, y de 36,2 % (IC 95 %: 30,3 % a 42,3 %) para el brazo B, con un Odds Ratio (OR) de 3,10 (IC 95 %: 2 % a 4,80 %; $p < 0,0001$). La DR fue para el brazo C una mediana de 6,90 meses (IC 95 %: 5,52 a no estimable [NE]), y para el brazo B una mediana de 5,55 meses (IC 95 %: 4,17 a 9,56).

Resultados del análisis realizado a fecha 24 de abril de 2024

La SG (Figura 2) fue de una mediana de 17,74 meses (IC 95 %: 15,97 a 22,37) para el brazo C, y de una mediana de 15,34 meses (IC 95 %: 13,73 a 16,76) para el brazo B con un HR de 0,73 (IC 95 %: 0,54 a 0,99; $p = 0,0386$).

Los resultados de SLP intracraneal fueron para el brazo C, una mediana de 12,45 meses (IC 95 %: 10,58 a 14,36) y, para el brazo B, una mediana de 8,90 meses (IC 95 %: 8,15 a 11,07), con un HR de 0,65 (IC 95 %: 0,49 a 0,84; $p = 0,0012$). La TRO intracraneal fue del 23,3 % (IC 95 %: 9,9 a 42,3) para el brazo C, y de un 16,7 % (IC 95 %: 8,3 % a 28,5 %) para el brazo B, con un Odds Ratio de 1,52 (IC 95 %: 0,51 a 4,50; $p = 0,4481$). La DR intracraneal fue de una mediana de 13,27 meses (IC 95 %: 1,41 a NE) para el brazo C, y de una mediana de 2,23 meses (IC 95 %: 1,38 a NE) para el brazo B. La mediana de tiempo para la progresión de la enfermedad intracraneal fue de 16,76 meses (IC 95 %: 13,96 a 21,88) para el brazo C, y de 13,83 meses (IC 95 %: 11,24 a 16,62) con un HR de 0,56 (IC 95 %: 0,38 a 0,82).

El TTST fue para el brazo C una mediana de 12,16 meses (IC 95 %: 10,71 a 14,29), y para el brazo B una mediana de 6,60 meses (IC 95 %: 6,11 a 7,39), con un HR de 0,51 (IC 95 %: 0,39 a 0,65; $p < 0,0001$). La SLP2 fue de una mediana de 16,03 meses (IC 95 %: 13,90 a 17,61) para el brazo C, y de una mediana de 11,60 meses (IC 95 %: 10,05 a 12,98) para el brazo B, con un HR de 0,64 (IC 95 %: 0,48 a 0,85; $p = 0,0020$).

Los resultados de calidad de vida reportados por los pacientes (HRQoL) indicaron que la calidad de vida relacionada con la salud no se modificó con respecto al inicio de ambos tratamientos.

Seguridad (19,20)

Los principales datos de seguridad de amivantamab presentados en la solicitud de autorización proceden del EC MARIPOSA-2, donde se estudiaron pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones en Ex19del y L858R de EGFR que han sido tratados previamente con un TKI de 3ª generación (osimertinib). Además, se obtuvieron datos clínicos de soporte del EC CHRYSALIS, donde se evaluó la eficacia y seguridad de amivantamab en monoterapia tras progresión de quimioterapia y, del EC PAPILLON, donde se evaluó la seguridad y eficacia de amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed en primera línea de tratamiento, en pacientes con CPNM que presentaban mutaciones en el exón 20 del EGFR (20).

En el estudio MARIPOSA-2, 130 pacientes fueron expuestos a amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed (brazo C), y 243 pacientes fueron expuestos a solo a carboplatino y pemetrexed (brazo B).

A fecha de corte de 10 de julio de 2023, el 51,5 % (n = 67) del brazo ACP y un 22,6 % (n = 55) del brazo CP continuaban con el tratamiento. De los pacientes que suspendieron el tratamiento, la mayoría lo hicieron por progresión de la enfermedad (31,5 % del brazo ACP y 62,6 % del brazo CP). La suspensión por eventos adversos (EA) fue de un 10,8 % de pacientes en el brazo ACP y de un 4,1 % en el brazo CP. La mediana de exposición al tratamiento fue de 3,68 meses en brazo B (CP), y de 6,31 meses en el brazo C (ACP). La mayoría de los pacientes presentaron algún EA, 100 % de los pacientes del brazo C y 93,4 % de los pacientes del brazo B.

En el conjunto de datos de amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed (n = 130), los EA más frecuentes en todos los grados fueron RRP (58,5 %), neutropenia (56,9 %), náuseas (44,6 %), trombocitopenia (43,8 %), erupción cutánea (43,1 %), estreñimiento (38,5 %), paroniquia (36,9 %), edema periférico (32,8 %), estomatitis (31,5 %), apetito disminuido (30,8 %), hipoalbuminemia (22,3 %), dermatitis acneiforme (20 %) e incremento de la alanina aminotransferasa (20 %).

Los EA más frecuentes en el brazo B (CP) (n = 243) fueron neutropenia (41,6 %), anemia (39,9 %), náuseas (37 %), trombocitopenia (29,6 %), incremento de la alanina aminotransferasa (27,6 %) y del aspartato aminotransferasa (23,5 %) y disminución del apetito (21,0 %).

Los EA de grado ≥ 3 se reportaron en 72,3 % de pacientes para el brazo ACP y en un 48,1 % de pacientes en el brazo CP. Éstos fueron con una frecuencia de ≥ 5 % neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, incremento de alanina aminotransferasa, hipopotasemia, erupción cutánea, RRP y paroniquia. Con respecto a los EA graves, se dieron en una mayor frecuencia en el Brazo ACP (32,3 %) que en el brazo CP (20,2 %).

Los EA de especial interés fueron neumonía/enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés: *Interstitial Lung Disease*), RRP, tromboembolismo venoso (TEV) y erupción cutánea. La mediana de tiempo de aparición de erupción cutánea fue de 16 días (rango de 1 a 182) tras la primera infusión en el brazo C (ACP), mientras que para el brazo B (CP) fue de 9 días (rango de 1 a 809). Con respecto a las RRP, ocurrió en el 58,5 % de pacientes del brazo C con una mediana de tiempo de aparición de 60 minutos tras la primera infusión, mientras que para el brazo CP apenas se dio en un 0,4 % de pacientes. Episodios de TEV aparecieron después de la primera administración con una mediana de tiempo de 71 días para el brazo C, y de 43 días para el brazo B. La mayoría de pacientes a los que les ocurrió un evento de éstos, no estaban tomando ninguna medicación concomitante anticoagulante. Por último, la mediana de tiempo de aparición de neumonía/ILD apareció para el brazo C con una mediana de tiempo de 127 días.

Se reportaron 3 muertes prematuras (30 días tras la primera dosis), una en el brazo ACP por una sepsis relacionada con el tratamiento y dos reportadas en el brazo CP relacionadas con progresión de la enfermedad. Además, se produjeron dos muertes relacionadas con EA del tratamiento en el brazo C, por una sepsis y por una fibrilación ventricular. En el brazo B se produjo una muerte relacionada con un fallo respiratorio debido a un cuadro multifactorial de neumonía, trombocitopenia y neutropenia.

Discusión

El cáncer de pulmón es uno de los tumores que más alteraciones oncogénicas presenta (EGFR, ALK, BRAF, HER2, ERBB2, entre otras), hecho que le hace candidato al tratamiento dirigido mediante fármacos más selectivos. Las mutaciones en EGFR son de las más comunes en el CPNM, siendo más frecuentes en población asiática y en mujeres, no fumadores y, con histología más común de tipo adenocarcinoma (20,21).

Recientemente, dos estudios se han llevado a cabo de inmunoterapia-quimioterapia, pero no han demostrado beneficio frente a quimioterapia tras resistencia a TKI (22,23). En este momento, sin embargo, amivantamab-quimioterapia y amivantamab-lazertinib-quimioterapia son los primeros regímenes que han demostrado eficacia sobre la quimioterapia en el contexto posterior a osimertinib y que podrían representar un nuevo estándar de tratamiento, aunque la rama amivantamab-lazertinib-quimioterapia se modificó por toxicidad (24). Además, el tratamiento ideal en

el contexto de segunda línea puede evolucionar aún más, ya que hay varios regímenes nuevos que se están evaluando en el contexto de primera línea (25).

Según la guía ESMO, actualmente el tratamiento en primera línea del CPNM con mutaciones Ex19del y L858R del EGFR son los TKIs, preferentemente de tercera generación como osimertinib [I,A; MCBS 4; ESCAT I-A]. Tras progresión, la guía ESMO recomienda amivantamab en combinación con quimioterapia basada en doblete platino [I,A; MCBS 3], quimioterapia sola basada en doblete platino (carboplatino-pemetrexed) [III,A], siendo el estándar de tratamiento (SoC), y la combinación de atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel-carboplatino (ABCP) [III,B; MCBS 3] (18,26). En la Guía de práctica clínica del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) recomiendan como tratamiento preferente la combinación de amivantamab-carboplatino-pemetrexed (27).

La indicación de amivantamab en combinación con quimioterapia para el tratamiento en segunda línea de CPNM con mutación en Ex19del y L858R se autorizó en base al EC pivotal MARIPOSA-2. Es un EC de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico, con el objetivo principal de evaluar la eficacia, medida por SLP, en participantes tratados con amivantamab-carboplatino-pemetrexed (ACP) versus quimioterapia compuesta por carboplatino-pemetrexed (CP).

El diseño del estudio se considera adecuado para valorar los efectos y seguridad aislados de amivantamab. La elección de CP como comparador, fue apropiada, ya que actualmente la quimioterapia se considera el estándar de tratamiento en segunda línea tras fracaso con TKIs. La elección de la variable principal, SLP, es aceptable en vez de SG, debido al mal pronóstico de la enfermedad, estando en concordancia con las guías metodológicas de la EMA (28).

Los resultados del estudio MARIPOSA-2 demostraron una mejora estadísticamente significativa en términos de SLP con el tratamiento ACP en comparación con CP, con medianas de SLP de 6,28 y 4,17 meses, respectivamente, y un HR de 0,48 (IC 95 %: 0,36 a 0,64; $p < 0,0001$). Los análisis de sensibilidad y los análisis de subgrupos mostraron resultados consistentes con el análisis principal.

La TRO fue la primera variable secundaria evaluada después de que la variable principal se cumpliera. Ésta apoya el beneficio en los pacientes del brazo C frente a los del brazo B, con una tasa de repuesta de 63,8 % y 36,3 % respectivamente, viéndose un resultado estadísticamente significativo, con un Odds Ratio de 3,10 (IC 95 %: 2 % a 4,80 %; $p < 0,0001$). La DR fue más larga para los pacientes del brazo C, con una mediana de 6,90 meses, con respecto a la de los pacientes del brazo B, con una mediana de 5,55 meses. Los resultados de SG se midieron en el segundo análisis intermedio (26 de abril de 2024) cuando se observaron un total de 208 eventos entre los dos brazos, y muestra una diferencia de SG de dos meses, con una mediana de 17,74 meses vs 15,34 y un HR de 0,73 (IC 95 %: 0,54 a 0,99; $p = 0,0386$). Estos resultados no son estadísticamente significativos, ya que la significación del α bilateral se estableció en 0,0142. Aun así, los resultados muestran una mejora en la SG. El próximo análisis se prevé para mediados de 2025, cuando hayan ocurrido aproximadamente 250 eventos entre los brazos B y C.

De acuerdo con las características basales de la población, 58 (44,3 %) pacientes del brazo C y 120 (45,6 %) pacientes del brazo B presentaban metástasis cerebral. Los resultados de SLP y TRO intracraneal, se presentaron sin corrección por análisis de multiplicidad. La SLP intracraneal, se analizó por ITT, viéndose un beneficio del brazo C con respecto al brazo B con un HR de 0,55 (IC 95 %: 0,38 a 0,79; $p = 0,0011$). La diferencia en la mediana de meses, se mantuvo hasta el segundo análisis intermedio (análisis no preespecificado), donde se vio una mediana de meses 12,45 y 8,90 respectivamente, con un HR de 0,65 (IC 95 %: 0,49 a 0,84; $p = 0,0012$). Con respecto a la TRO intracraneal, se vio una diferencia del 12 % a favor del brazo C, siendo la mediana en meses de DR intracraneal entre los pacientes más larga en el brazo C (13,27 meses) con respecto al brazo B (2,23) aunque los datos son todavía inmaduros.

Con respecto al TTST, se observó una mediana de tiempo mayor para el brazo C (12,16 meses) en comparación con el brazo B (6,60 meses), con un HR de 0,51 (IC 95 %: 0,39 a 0,65; $p < 0,0001$). La SLP2 también fue mayor para el brazo C que para el brazo B, con un HR de 0,64 (IC 95 %: 0,48 a 0,85; $p = 0,0020$). En general, estos respaldan un beneficio en pacientes del brazo C con respecto a los del brazo B.

En cuanto a la seguridad, los EA más frecuentemente reportados fueron consistentes con los perfiles de seguridad de los fármacos por separado. A fecha de corte de 10 de julio de 2023, aproximadamente el doble de pacientes del brazo ACP que del brazo CP continuaban con el tratamiento (51,5 % vs. 22,6 % respectivamente). Casi todos los pacientes, 100 % para el brazo C y 93,4 % para el brazo B, experimentaron algún EA de cualquier grado. Como era de esperar, la frecuencia de estos fue mayor en los pacientes que recibieron la terapia combinada.

Los EA de aparición más frecuente en el brazo ACP de MARIPOSA-2 correspondieron a reacciones adversas conocidas de amivantamab relacionadas con la inhibición de EGFR y MET. Entre los EA de aparición más frecuente en el grupo de ACP que en el grupo de CP se encontraban estomatitis (31,5 % brazo ACP vs. 8,6 % brazo CP), erupción cutánea (43,1 % vs. 4,9 %), dermatitis acneiforme (20 % vs. 2,9 %) y paroniquia (36,9 % vs. 0,4 %), todos relacionados con la inhibición de EGFR, además de edema periférico (32,3 % vs. 6,2 %) e hipoalbuminemia (22,3 % vs. 8,6 %) relacionados con la inhibición de MET. En lo que respecta a los EA hematológicos normalmente asociados con la quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia en el brazo ACP que en el brazo CP, neutropenia (56,9 % vs. 41,6 %) y trombocitopenia (43, % vs. 29,6 %). En relación con la neutropenia y plaquetopenia, se observó un descenso semanal progresivo de ambos durante el ciclo 1 de tratamiento con amivantamab + quimioterapia, recuperando niveles con posterior estabilización a partir del ciclo 2. La incidencia de TEV también fue mayor en el brazo ACP que en el brazo CP (18,1 % vs. 11,0 %). En el caso de la monoterapia con amivantamab (EC CHRYSALIS), la incidencia de neutropenia y trombocitopenia fue considerablemente menor, 4,7 % y 3,1 % respectivamente, por tanto, asociándose los EA hematológicos a la combinación de amivantamab con quimioterapia.

Los EA de grado > 3 fueron reportados más frecuentemente en el brazo ACP (66,9 %) que en el brazo CP (35,4 %), comparable con la incidencia de EA de grado ≥ 3 en el conjunto de EC, en los que se reportó una incidencia del 72,3 % para el brazo ACP y del 48,1 % para el brazo CP. La incidencia general de EA graves fue mayor en el brazo ACP (n = 42; 32,3 %) que en el brazo CP (n = 49; 20,2 %), y comparable con la incidencia en los estudios de apoyo ACP (38,6 %). Con respecto a los EA de especial interés, ILD, RRP, TEV y erupción cutánea, todos aparecieron a una mediana de tiempo menor en el brazo ACP que en brazo CP y además en una mayor proporción.

La incidencia total de EA que llevaron a una reducción de dosis o interrupción de cualquier tratamiento del estudio fue significativamente mayor para los participantes expuestos a ACP (40,8 % reducción de dosis y 64,6 % de interrupción de dosis) en comparación con los participantes expuestos a CP (15,2 % y 33,3 %). Se informó de una reducción de dosis e interrupción de amivantamab en el 16,9 % y el 60,0 % de los pacientes del grupo de ACP, respectivamente. La mayoría de los EA que llevaron a reducciones de dosis e interrupciones tanto en el grupo de ACP como en el de CP fueron hematológicos y dieron lugar a reducciones de dosis de carboplatino y pemetrexed.

A fecha de corte (10 de julio 2023), 27 participantes (20,8 %) del brazo ACP y 65 participantes (26,7 %) del CP habían muerto durante el estudio. La razón más común de muerte fue la progresión de la enfermedad (13,1 % frente al 23,0 % en los grupos ACP y CP, respectivamente). Las muertes dentro de los 30 días posteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio ("muerte temprana") fueron igualmente poco frecuentes en ambos grupos del estudio (un paciente del brazo ACP y dos del brazo CP).

Atezolizumab, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas (29), indicación aprobada en base al EC IMpower150 (NCT02366143) (30–33).

IMpower150 es un EC de fase III internacional (26 países), abierto y aleatorizado, donde se evaluó la eficacia y seguridad de atezolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel con o sin bevacizumab, comparado con carboplatino paclitaxel y bevacizumab en pacientes con CPNM estadio IV no tratados anteriormente con quimioterapia. Los pacientes con mutaciones en EGFR Ex19del y L858R o translocaciones en ALK debían haber progresado en la enfermedad tras TKIs o ser intolerantes a este tratamiento. Se incluyó a un total de 1202 pacientes que fueron

aleatorizados en tres brazos (1:1:1), brazo A (atezolizumab-carboplatino-paclitaxel, atezolizumab-CP; n = 402), brazo B (atezolizumab-carboplatino-paclitaxel-bevacizumab, ABCP; n = 400) y brazo C (carboplatino-paclitaxel-bevacizumab, BCP; n = 400). De todos los pacientes incluidos, 123 tenían mutaciones en EGFR, representando un 10 % de la población total incluida en el estudio.

Los resultados en cuanto la eficacia en población ITT, incluidos los pacientes con mutaciones EGFR o ALK que debería haber recibido tratamiento previamente con inhibidores de tirosina quinasa, mostraron una mejora de la SLP del brazo B con respecto al brazo C, fue estadísticamente significativa, con una mediana de 8,3 meses frente a 6,8 meses y un HR de 0,61 (IC 95 %: 0,52 a 0,72). La mediana de SG fue de 19,8 meses en el Brazo B comparado con 15,0 meses en el Brazo C y un HR de 0,80 (IC 95 %: 0,68 a 0,95). En población EGFR, los resultados de SLP fueron 10,2 frente a 6,9 meses y un HR de 0,61 (IC 95 %: 0,36 a 1,03). Con respecto a la SG, mayor SG del brazo ABCP en comparación con el brazo BCP, con una mediana de 29,4 meses y 18,1 meses respectivamente, con un HR de 0,60 (IC 95 %: 0,31 a 1,14).

Con respecto a la seguridad, se observó una mayor frecuencia general de EA en el régimen de los cuatro fármacos ABCP en comparación con atezolizumab-CP, incluyendo los EA de grado 3 y 4 (63,6 % en comparación con 57,5 %), EA de grado 5 (6,1 % en comparación con 2,5 %), EA de especial interés para atezolizumab (52,4 % en comparación con 48,0 %), así como eventos adversos que llevaron a la retirada de cualquiera de los tratamientos del estudio (33,8 % en comparación con 13,3 %). Náuseas, diarrea, estomatitis, fatiga, pirexia, inflamación de la mucosa, disminución del apetito, disminución de peso, hipertensión y proteinuria fueron más notorias (diferencia > 5%) en pacientes que recibieron atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. Otros eventos adversos clínicamente significativos que se observaron con mayor frecuencia en el grupo de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino fueron epistaxis, hemoptisis, accidente cerebrovascular, incluidos eventos mortales.

El EC ATTLAS (KCSG-LU 19-04) (34) realizado en Corea, es un EC de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel-carboplatino (ABCP) sobre las bases del régimen de tratamiento del EC IMpower150 en pacientes con mutaciones en EGFR tras fracaso con TKIs. Se evaluó la eficacia de ABCP en comparación con pemetrexed-carboplatino/cisplatino (PC). Un total de 228 pacientes, 215 con mutaciones en EGFR y 13 con translocaciones el ALK, fueron aleatorizados dos brazos (2:1), brazo ABCP (n = 154) y brazo PC (n = 74).

Con respecto a la eficacia, la mediana de duración del seguimiento fue de 26,1 meses (IC 95 %: 24,7 a 28,2). Las TRO fueron de 69,5 % para el brazo ABCP frente a 41,9 % para el brazo PC (p < 0,001), y la mediana en meses de la SLP fue de 8,48 frente a 5,62 respectivamente, con un HR de 0,62 (IC 95 %: 0,45 a 0,86; p = 0,004). Estos resultados fueron significativamente mejores en el grupo ABCP que en el grupo PC. El beneficio de la SLP aumentó a medida que aumentó la expresión de PD-L1, con un HR de 0,47, 0,41 y 0,24 para PD-L1 ≥ 1 %, ≥ 10 % y ≥ 50 %, respectivamente. La SG fue similar entre el grupo ABCP (20,63 meses) y el grupo PC (20,27 meses) con un HR de 1,01 (IC 95 %: 0,69 a 1,46; p = 0,975).

Con respecto a la seguridad, el perfil observado en el brazo ABCP fue en consonancia con lo reportado previamente, sin señales de seguridad adicionales, y como era de esperar con tasas más altas de EA en el brazo ABCP que en el brazo PC (96,7 % vs 75,7 %). La incidencia de EA de grado ≥ 3 fueron de 35,1 % para el brazo ABCP y de 14,9 % para el brazo PC. El 54,3 % (n = 82) de pacientes del brazo ABCP tuvieron que interrumpir el tratamiento o modificarlo frente a un 13,5 % (n = 10) del brazo PC, y un 1,3 % (n = 2) tuvieron que abandonar el tratamiento debido a trombocitopenia y un infarto cerebral, frente a ninguno del brazo PC.

La adición de atezolizumab y bevacizumab a la quimioterapia en comparación con PC mostró una mejora significativa en la SLP y la TRO, a expensas de un seguimiento más a largo plazo para confirmar un beneficio en la SG. En cuanto el perfil de seguridad se ve una mayor frecuencia de EA como era de esperar. Estos datos apoyan a los mostrados en el EC IMpower150. Este tratamiento se ha adoptado como una opción de tratamiento para aquellos pacientes con mutaciones EGFR que hayan progresado tras TKIs.

Con respecto al tratamiento amivantamab-carboplatino-pemetrexed (ACP) no existen comparaciones directas ni indirectas que demuestran una mejora en cuanto a la eficacia y seguridad con respecto a atezolizumab-bevacizumab-carboplatino-pemetrexed (ABCP). Son estudios con diseños diferentes, el brazo de control empleado no es el mismo y el tamaño de pacientes con CPNM avanzado con mutaciones clásicas de EGFR tras progresión a osimertinib no se puede comparar. Ambos tratamientos, ACP vs CP (MARIPOSA-2) y ABCP vs BCP (IMpower150) aportan una mejora en la variable principal SLP y en las variables secundarias TRO y DR. En el EC ATLAS sí que comparó ABCP con CP, y también demostró mejora en términos de SLP y en TRO y DR, aunque el EC se llevó a cabo exclusivamente en población asiática, presentando un problema de validez externa. Con respecto a la seguridad, ambos tratamientos, tienen una mayor frecuencia EA que con la quimioterapia sola, como era de esperar en una terapia combinada.

El EC MARIPOSA-2, donde se compara directamente ACP con CP, muestra una ganancia de SLP clínicamente relevante, con mejores respuestas en TRO y DR, y junto con una tendencia hacia la mejora de SG, a expensas de futuros datos, al igual que en las variables posteriores a la progresión (TTST, SLP2 y TTSP). Estos datos respaldan el beneficio de la terapia combinada en pacientes con CPNM con mutaciones en Ex19del y L858R que hayan progresado a TKIs. Los datos de seguridad, que en general están en línea con lo previamente informado en pacientes tratados con amivantamab en monoterapia, muestran EA conocidos como erupción cutánea, dermatitis acneiforme, hipoalbuminemia, hipopotasemia y RRP, viéndose que el perfil de seguridad se considera tolerable y manejable con interrupción o reducción de la dosis, pudiéndose considerar la terapia en segunda línea de amivantamab en combinación con el doblete platino como una opción a considerar.

Conclusión

Amivantamab se ha autorizado, en combinación con carboplatino y pemetrexed, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR.

Los resultados del estudio MARIPOSA-2 mostraron una mejora estadísticamente significativa en términos de SLP, con una mediana de 6,28 meses para el brazo ACP y de 4,17 meses para el brazo CP y un HR de 0,48 (IC 95 %: 0,36 a 0,64; $p < 0,0001$). La TRO, mostró un porcentaje superior para el brazo ACP (63,8 %) que para el brazo CP (36,2 %), además de una DR mayor para el brazo ACP (mediana de 6,90 meses) que para el brazo CP (mediana de 5,55 meses). Los resultados de SG son aún inmaduros y no han mostrado diferencias estadísticamente significativas, aunque, en base a los datos actuales, no parece que vaya a tener un efecto detrimental sobre la SG (HR = 0,73; IC 95 %: 0,54 a 0,99; $p = 0,0386$). Los resultados posteriores a la progresión también mostraron resultados estadísticamente significativos a favor del brazo experimental.

El perfil de seguridad de la combinación ACP en comparación con la combinación CP, se caracteriza por una mayor frecuencia de EA de grado ≥ 3 (72,3 % y 48,1 % respectivamente). La incidencia total de EA que llevaron a una reducción de dosis o interrupción de cualquier tratamiento del estudio fue significativamente mayor para los participantes expuestos a ACP (40,8 % reducción de dosis y 64,6 % interrupción de dosis) en comparación con los participantes expuestos a CP (15,2 % y 33,3 %). Se informó de una reducción de dosis e interrupción de amivantamab en el 16,9 % y el 60,0 % de los pacientes del grupo de ACP, respectivamente. Los EA más frecuentemente notificados fueron erupción cutánea, dermatitis acneiforme, hipoalbuminemia, hipopotasemia y RRP.

Actualmente, el tratamiento estándar en segunda línea tras progresión con TKIs es la quimioterapia basada en doblete platino (carboplatino-pemetrexed), también se considera una opción de tratamiento la combinación atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel-pemetrexed. Los datos disponibles del estudio MARIPOSA-2, demuestran que la combinación ACP es superior a quimioterapia sola (CP) en varias variables de eficacia (SLP, TRO y DR), con los datos de SG aún inmaduros, a costa de un peor perfil de seguridad. No obstante, el perfil de seguridad de ACP parece manejable y no se

observa un efecto deletéreo sobre la SG. Por lo tanto, con los datos actuales, la combinación amivantamab con quimioterapia basada en platino se considera una opción de tratamiento preferente a quimioterapia sola. Se deberán tener en cuenta las características individuales de cada paciente y los tratamientos previos recibidos para seleccionar aquellos que puedan beneficiarse más de la adición de amivantamab a la quimioterapia con carboplatino y pemetrexed.

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, los laboratorio titulares de los comparadores, 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 Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACAP) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Gráfica Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión por BIRC (20).

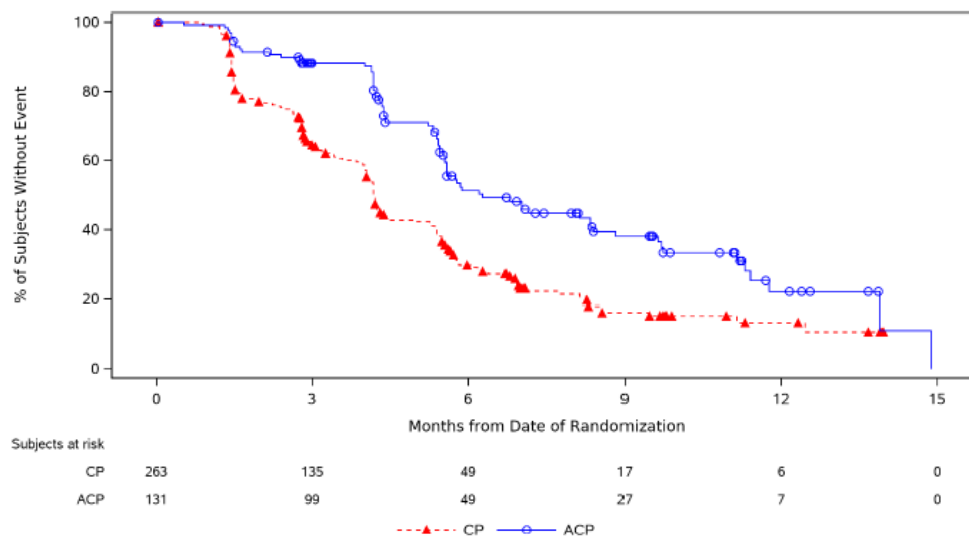


Figura 2. Gráfica Kaplan-Meier de la Supervivencia Global (20).

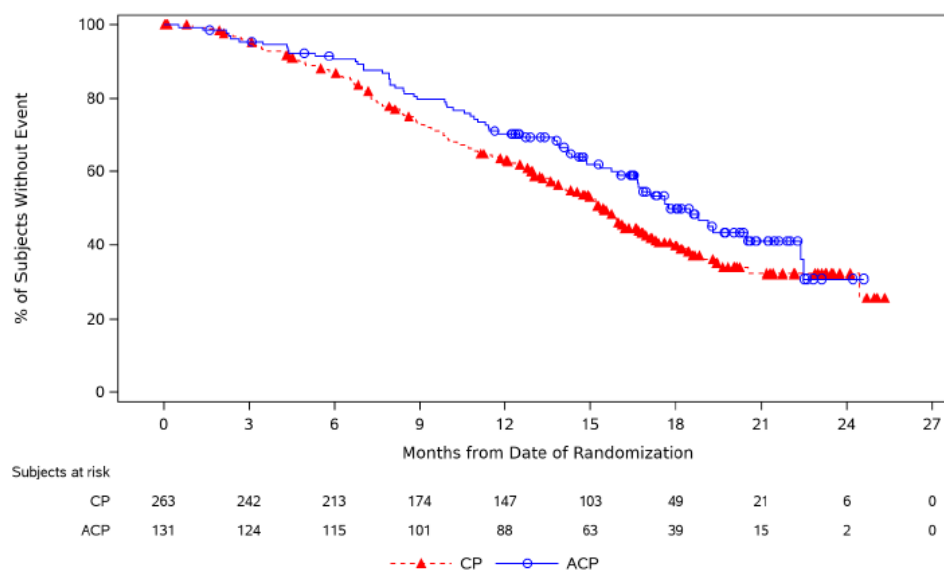


Tabla 1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Amivantamab + carboplatino + pemetrexed (35,36)	Carboplatino + pemetrexed (37)	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatino + paclitaxel (29,31)
Presentación	Concentrado para solución para perfusión (Vial de 7 ml contiene 350 mg)	Concentrado para solución para perfusión (pemetrexed) 1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de carboplatino	Concentrado para solución para perfusión (atezolizumab)
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. 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. Pemetrexed: dosis de 500 mg/m² una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	Atezolizumab (Fase de inducción y mantenimiento): administración iv; 840 mg cada 2 semanas o 1200 mg cada 3 semanas o 1680 mg cada 4 semanas. Fase inducción (bevacizumab-carbo.paclitaxel): Administración iv día 1 (Ciclo 21 días): Bevacizumab: 15 mg/kg de peso corporal Carboplatino: AUC concentración-tiempo de 6 mg/mL por minuto Paclitaxel: 200 mg/m²
Indicación aprobada en FT o no	Indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR.	Carcinoma microcítico de pulmón (carboplatino) 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.	En pacientes adultos con CPNM no escamoso metastásico con mutaciones de EGFR o ALK positivo, atezolizumab en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas.
Efectos adversos	Erupción cutánea (83 %), neutropenia (57 %), toxicidad ungueal (53 %), reacciones relacionadas con la perfusión (51 %), fatiga (43 %), estomatitis (39 %),	Neutropenia (45,2 %), náuseas (42 %), estreñimiento (30 %), disminución del apetito (28 %), alanina aminotransferasa elevada (36 %), aspartato	Náuseas, diarrea, estomatitis, fatiga, pirexia, inflamación de la mucosa, disminución del apetito, disminución de peso, hipertensión y proteinuria

	náuseas (43 %), trombocitopenia (40 %), estreñimiento (40 %), edema (40 %), apetito disminuido (33 %), hipoalbuminemia (32 %), alanina aminotransferasa elevada (26 %), aspartato aminotransferasa elevada (23 %), vómitos (22 %) e hipopotasemia (20 %).	aminotransferasa elevada (33 %), trombocitopenia (29,7 %) y fatiga (21 %).	
--	--	---	--

Referencias

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2024;149(4):778–89.
2. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet]. 2025. Available from: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2025.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. 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.
5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer*. 2012 Jun;48(9):1299–311.
6. 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>
7. 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>
8. 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).
9. 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.
10. 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).
11. 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.
12. 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.
13. 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>
14. 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.
15. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher 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>
16. 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.
17. Isla D, Lozano MD, Paz L, Clara A, Javier S, Esther DC, 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* [Internet]. 2023;25(5):1252–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-022-03046-9>
18. L. E. Hendriks¹ KMK, , J. Menis³, T. S. Mok⁴, U. Nestle⁵, G. 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.
19. European Medicines Agency. Ficha técnica: Rybrevant. 2023.

20. EMA. European Public Assessment Report (EMA/H/C/005454/II/0011): Rybrevant. 2024.
21. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer _ Enhanced Reader.pdf. N Engl J Med. 2009;361:958–67.
22. Mok TSK, Nakagawa K, Park K, Ohe Y, Girard N, Kim HR, et al. LBA8 Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) with disease progression after EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in CheckMate 722. Ann Oncol. 2022;33:S1561–2.
23. Yang JC-H, Lee DH, Lee J-S, Fan Y, de Marinis F, Okamoto I, et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR -mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: Phase 3 KEYNOTE-789 study. J Clin Oncol. 2023;41(17_suppl):LBA9000–LBA9000.
24. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Ann Oncol [Internet]. 2024;35(1):77–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117>
25. Landre T, Assié JB, Chouahnia K, Des Guetz G, Auliac JB CC. First-line concomitant EGFR-TKI + chemotherapy versus EGFR-TKI alone for advanced EGFR-mutated NSCLC: a meta-analysis of randomized phase III trials. Expert Rev Anticancer. 2024;24:775–80.
26. ESMO. ESMO Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline [Internet]. 2025. Available from: <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/i-egfr-i-mutation/egfr-mutation/stage-iv-mnsccl-with-egfr-activating-mutation-after-systemic-progression/stage-iv-mnsccl-with-egfr-activating-mutation-after-systemic-progression/if-first-line-first-or-second-generation-tki>
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. Agency EM. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2012;44(December 2012):33. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/10/WC500195215.pdf
29. European Medicines Agency. Ficha técnica: Tecentriq. 2022; Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
30. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, Reck M, Thomas CA, Cappuzzo F, 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 [Internet]. 2022;17(2):309–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.014>
31. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report: Tecentriq. 2019;31(January):1–108. Available from: www.ema.europa.eu/contact
32. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol [Internet]. 2021;16(11):1909–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>
33. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Lee A, Coleman S, Deng Y, Kowanetz M, Shankar G, Lin W SM. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2019;7(5):387–401.
34. Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim BY, Lee YG, et al. Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR - or ALK -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04). J Clin Oncol. 2024;42(11):1241–51.
35. EMA. Ficha Técnica: Rybrevant [Internet]. 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_es.pdf
36. Sun R, Ning Z, Qin H, Zhang W, Teng Y, Jin C, et al. Efficacy and Safety of Amivantamab in Advanced or Metastatic EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. J Clin Med [Internet]. 2024;15(July):309–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.014>
37. AEMPS. Ficha técnica: Carboplatino. 2024.