

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-395/V1/10102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lazertinib (Lazcluze®) en combinación con amivantamab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución en el exón 21 L858R

Fecha de publicación: 10 de octubre de 2025

Índice

Introducción	1
Lazertinib (Lazcluze®)	2
Farmacología	3
Eficacia	3
Diseño del estudio MARIPOSA	3
Resultados del estudio MARIPOSA	5
Seguridad	6
Discusión	7
Conclusión	10
Grupo de expertos	11
Anexo	12
Referencias	17

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los cánceres más comunes en el mundo, con una incidencia global estimada de 2,5 millones de personas en 2022 y 1,8 millones de muertes (1). En Europa, la incidencia por cada 100.000 personas varía entre 33,3-49 en hombres y 11,6-26,8 en mujeres (1). La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estima que el número de cánceres diagnosticados en 2025 alcanzará los 296.103 casos, de ellos, habrá más de 34.506 nuevos casos de cáncer de pulmón. La mortalidad más reciente publicada en nuestro país, correspondiente a 2022, fue de 22.727 personas (16.760 de las muertes en hombres y 5.967 en mujeres) (2). Aunque la incidencia del cáncer de pulmón en los hombres está disminuyendo en España, este cáncer sigue siendo el más mortal entre los varones causando el 25% del total de defunciones por cáncer. En las mujeres, la incidencia de cáncer de pulmón entre 2002 y 2020 se ha duplicado, y también se ha duplicado la mortalidad (3).

La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años (3). El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%). Aproximadamente el 80% de los afectados son hombres y el 20% restante, mujeres (4).

El CP se puede clasificar en dos grandes grupos en función del tamaño y apariencia de las células malignas: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa el 85% de los casos, y CP de células pequeñas o microcítico (4). Se trata de tumores distintos en cuanto a comportamiento, tratamiento y pronóstico. Dentro del CPNM se distinguen dos subtipos, los de histología escamosa y los subtipos no escamosos o adenocarcinomas.

En el momento del diagnóstico, el 15%, 15-20% y 60-70% de cánceres de pulmón se diagnostican en estadios I-II, III, y IV, respectivamente. El estadio es uno de los factores pronósticos más importantes; la supervivencia a 5 años es del 61,2% en CPNM localizado, del 33,5% en el regional y del 7% en la enfermedad a distancia.

Históricamente los pacientes con CP se trataban con cirugía, radioterapia y quimioterapia, pero en los últimos años se han incorporado a las guías de práctica clínica tratamientos con inmunoterapia y tratamientos dirigidos contra determinadas mutaciones.

Hasta la fecha, los biomarcadores más relevantes en CPNM son mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), BRAF V600, KRAS, HER2 y METex14 reordenamientos de ALK y ROS1 y fusiones de NTRK1 y de RET (5).

Entre los pacientes con adenocarcinoma, las mutaciones driver más prevalentes son las que resultan en la activación de EGFR, identificado en alrededor del 15% de pacientes occidentales (6) y hasta el 50% de pacientes asiáticos (7). Las mutaciones de EGFR más frecuentes son las deleciones del exón 19 y sustitución del exón 21 L858R. Aparecen aproximadamente en el 85% de los pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR (8). En el 10% de los CPNM con mutación en EGFR, este se activa mediante un grupo de inserciones heterogéneas, referidas en conjunto como EGFR exón 20 ins (9).

El estándar de tratamiento actual para CPNM estadios avanzados con mutación en EGFR en primera línea son los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) de tercera generación, habitualmente osimertinib (10). Comparado con los ITK de primera y segunda generación, los de tercera generación tienen actividad frente a la mutación de resistencia T790M y pueden penetrar la barrera hemato-encefálica (11). Esto puede retrasar la aparición de metástasis cerebrales, que aparecen en hasta un tercio de estos pacientes (12). Pese al mejor control de la enfermedad, casi todos los pacientes tratados con osimertinib en primera línea desarrollarán resistencia. Los mecanismos de resistencia a osimertinib más frecuentes se deben a alteraciones en las vías de EGFR (mutación C797S, amplificación de EGFR) y MET (amplificación de MET, omisión del exón 14), aunque hasta el 50% de los pacientes no tiene una mutación identificada, lo que dificulta la selección de una terapia posterior.

Lazertinib (Lazcluze®)

El objeto de este informe es una indicación de lazertinib que obtuvo la opinión positiva por parte de la EMA en noviembre de 2024 (13): lazertinib en combinación con amivantamab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 L858R.

La dosis recomendada de lazertinib es de 240 mg cada 24 horas en combinación con amivantamab. Se recomienda tomar lazertinib previamente a amivantamab cuando se administren en el mismo día. Los pacientes deben recibir tratamiento con lazertinib hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. No se necesita ajuste de dosis en pacientes mayores ni pacientes con insuficiencia renal ni tampoco en insuficiencia hepática leve o moderada. Al iniciar el tratamiento con lazertinib y amivantamab, se deben administrar anticoagulantes profilácticos

para prevenir la aparición de eventos venosos tromboembólicos con anticoagulantes directos o heparinas de bajo peso molecular. El uso de antagonistas de vitamina K no está recomendado (14).

En pacientes con peso corporal menor de 80 kg se recomienda una dosis de amivantamab intravenoso de 1.050 mg y en pacientes con peso corporal mayor o igual a 80 kg, la dosis recomendada es de 1.400 mg intravenoso. En las semanas 1 a 4 la administración de amivantamab es semanal. De la semana 5 en adelante la administración es cada 2 semanas. Se recomienda que los pacientes sean tratados con amivantamab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (14).

Farmacología

Lazertinib es un inhibidor irreversible de tirosina quinasa de tercera generación. Inhibe de forma selectiva tanto las mutaciones activadoras de EGFR (deleciones en el exón 19 y mutaciones de sustitución L858R en el exón 21) como la mutación de resistencia EGFR T790M, teniendo menor actividad frente al EGFR wild-type (14).

Amivantamab es un anticuerpo 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 y los macrófagos, a través de los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y de trogocitosis, respectivamente (15).

Eficacia

Diseño del estudio MARIPOSA

El ensayo clínico (EC) pivotal de fase 3 MARIPOSA (NCT04487080) (13, 16) apoya la aprobación de la indicación de lazertinib en combinación con amivantamab en el tratamiento en primera línea del CPNM localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21. Se trata de un EC aleatorizado, abierto y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de amivantamab y lazertinib frente a osimertinib como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM EGFR mutado (EGFRm). Adicionalmente, para valorar la contribución de amivantamab a la actividad de la combinación, se incluye un brazo con lazertinib en monoterapia. Se analizó utilizando la misma metodología y modelo que para el resto de variables, pero no fue sometido a prueba de hipótesis para determinar si hay una diferencia significativa entre los dos brazos.

Los pacientes incluidos en el ensayo debían tener un ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 o 1 y haber sido diagnosticados de CPNM avanzado o metastásico que no hubieran recibido tratamiento previamente y no candidatos a cirugía o quimiorradioterapia curativa. El tumor debía ser positivo para la delección del exón 19 o sustitución L858R del exón 21 detectado por un test aprobado por la FDA o un laboratorio local acreditado. Los pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante para estadio I o II se podían incluir en el estudio si lo recibieron 12 meses antes de la aparición de la enfermedad avanzada o metastásica. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, así como los pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar en el mes previo a la aleatorización. También se excluyeron pacientes que 6 meses antes de la inclusión en el EC hubieran sufrido un infarto de miocardio, angina inestable, ictus, accidente isquémico transitorio, injerto de derivación de arteria coronaria/periférica, síndrome coronario agudo, fallo cardíaco congestivo o que hubieran recibido tratamiento previo con ITK EGFR.

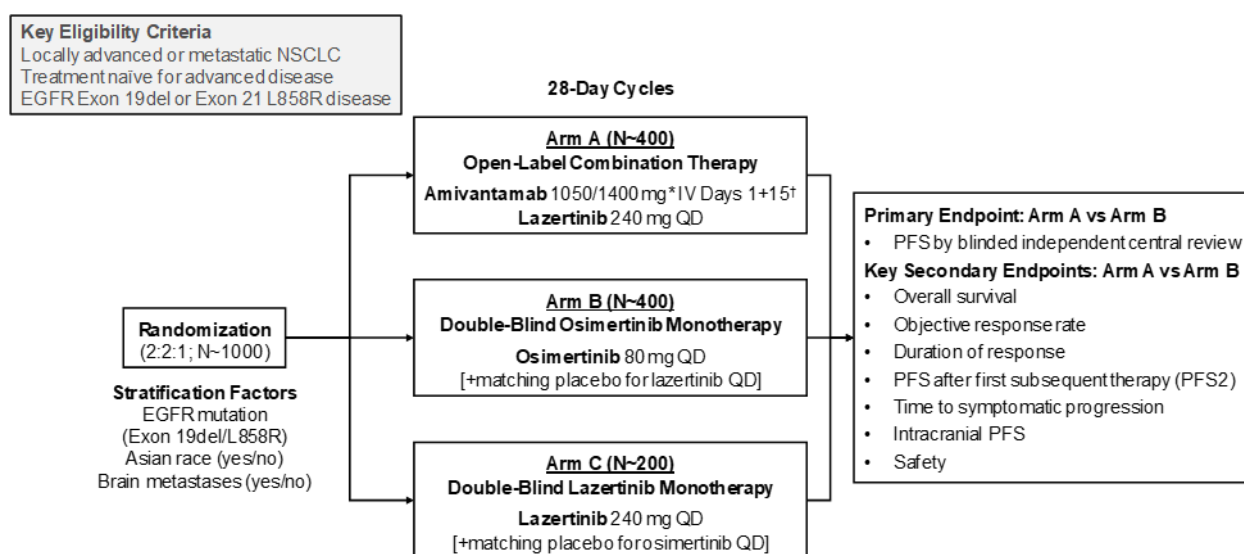
El tamaño muestral se calculó asumiendo que la terapia de combinación resultaría en una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 27% frente a osimertinib, con un poder del 90% para detectar diferencias entre los brazos de tratamiento ($\alpha=0,05$ de 2 colas).

Se aleatorizaron los pacientes con un ratio 2:2:1 a los brazos de amivantamab + lazertinib (brazo A), osimertinib (brazo B) o lazertinib (brazo C). Se estratificaron los pacientes según el tipo de mutación (delección del exón 19, sustitución L858R del exón 21), raza (asiático, no asiático) y metástasis cerebrales (presentes, ausentes). Se cegó el tratamiento de los brazos B y C. El brazo A no se cegó debido a la diferente vía de administración.

El objetivo principal del EC es evaluar la eficacia de la combinación de amivantamab y lazertinib frente a osimertinib, medido mediante la supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por un comité central independiente ciego y definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte. Los objetivos secundarios fueron supervivencia global (SG), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa; tasa de respuesta objetiva, definida como la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa o parcial evaluada por un comité central independiente; duración de la respuesta, definida como el tiempo desde la primera respuesta hasta el tiempo de progresión o muerte; SLP después de la primera terapia subsecuente, definida como definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la segunda progresión objetiva, después del inicio de la terapia contra el cáncer posterior, según la evaluación del investigador o la muerte; tiempo hasta progresión sintomática, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas relacionados con el CPNM evaluado por el investigador y que requirieron un cambio de tratamiento oncológico y/o una intervención para tratar los síntomas; y SLP intracraneal, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad intracraneal o muerte. También se evaluó la seguridad y tolerabilidad de la combinación de amivantamab y lazertinib.

El tratamiento de los pacientes incluidos en el brazo A consistía en 240 mg de lazertinib diario + 1.050 mg (1.400 mg si peso ≥ 80 kg) de amivantamab intravenoso los días 1/2 (la primera dosis de amivantamab se dividió en 350 mg el día 1 y 700 mg o 1.050 mg, según peso, el día 2), 8, 15 y 22 del primer ciclo y los días 1 y 15 en ciclos posteriores. En el brazo B los pacientes se trataron con 80 mg de osimertinib. En el brazo C el tratamiento consistía en 240 mg de lazertinib (ver figura 1).

Figura 1. Diseño del estudio MARIPOSA.



Resultados del estudio MARIPOSA

El estudio se realizó en 262 centros de 27 países. Se aleatorizaron 429 pacientes al brazo de amivantamab + lazertinib, 429 pacientes al brazo de osimertinib y 216 al brazo de lazertinib. Se trataron un total de 421 pacientes en el brazo A, 428 pacientes en el brazo B y 213 pacientes en el brazo C.

En general no hay desequilibrios entre las características demográficas en los brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 63 años, con un 11,4% de los pacientes ≥ 75 años. El 61,6% de los pacientes eran mujeres. El 58,6% eran asiáticos y el 38,0% de raza blanca. El 65,9% de los pacientes tenía un ECOG=1 y el 68,6% no eran ni habían sido fumadores. Con respecto al tipo de mutaciones de EGFR, el 60,1% eran deleciones del exón 19 y el 39,3% sustituciones del exón 21 L858R. El 97,2% de los tumores eran adenocarcinomas. En el momento de la aleatorización, el 41,1% de los pacientes tenían metástasis cerebrales. El 0,4% de los pacientes tenía una enfermedad estadio IIIA, el 1,7% IIIB, el 0,7% IIIC, el 29,4% IVA y el 67,8% IVB.

En el momento del análisis de SLP, la mediana de seguimiento del estudio era de 22 meses. La mediana de duración del tratamiento en el brazo A era de 18,50 meses, en el brazo B 18 meses y en el brazo C 17,05 meses.

La mediana de SLP evaluada por un comité independiente (objetivo principal) en el brazo de amivantamab + lazertinib fue de 23,72 meses (IC 95% 19,12 – 27,66), en el brazo de osimertinib fue de 16,59 meses (IC 95% 14,78 – 18,46) y en el brazo de lazertinib fue de 18,46 meses (IC 95% 14,75 – 20,11). El HR de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib fue de 0,70 (IC 95% 0,58 – 0,85), $p=0,0002$. El HR de amivantamab + lazertinib frente a lazertinib fue de 0,72 (IC 95% 0,57 – 0,90), $p=0,0046$ (ver figura 1 del anexo).

En un análisis actualizado, la mediana de SG no se alcanzó en el brazo de amivantamab + lazertinib (IC 95% NA – NA), en el brazo de osimertinib fue de 37,32 meses (IC 95% 32,53 – NA) y no se alcanzó en el brazo de lazertinib (IC 95% 32,99 – NA). El HR de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib fue de 0,77 (IC 95% 0,61 – 0,96), $p=0,0185$. El HR de amivantamab + lazertinib frente a lazertinib fue de 0,84 (IC 95% 0,64 – 1,10), $p=0,2048$ (ver figura 2 del anexo).

Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia de la población por intención de tratar evaluado por un comité central independiente del ensayo clínico MARIPOSA.

	Amivantamab + lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Supervivencia libre de progresión			
Nº de acontecimientos (%)	192 (44,8)	252 (58,7)	121 (56,0)
Mediana (meses)	23,72 (19,12 – 27,66)	16,59 (14,78 – 18,46)	18,46 (14,75 – 20,11)
	Amivantamab + lazertinib vs osimertinib		Amivantamab + lazertinib vs lazertinib
HR (IC 95%)	0,70 (0,58 – 0,85)		0,72 (0,57 – 0,90)
Valor de p	0,0002		0,0046
Supervivencia global			
Nº de acontecimientos (%)	97 (22,6)	117 (27,3)	56 (25,9)
Mediana (meses)	NA (NA-NA)	37,32 (32,53 -NA)	NA (32,99 -NA)
	Amivantamab + lazertinib vs osimertinib		Amivantamab + lazertinib vs lazertinib
HR (IC 95%)	0,77 (0,61 – 0,96)		0,84 (0,64 – 1,10)

Valor de p	0,0185	0,2048
------------	--------	--------

IC=intervalo de confianza, NA=no alcanzada

La tasa de respuesta objetiva confirmada con un comité independiente fue del 80,2% en el brazo de amivantamab + lazertinib (IC 95% 76,1% - 83,9%), en el brazo de osimertinib fue del 76,6% (IC 95% 72,2% - 80,6%) y en el brazo de lazertinib fue del 76,2% (IC 95% 69,9% - 81,7%). El odds ratio de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib fue de 1,25 (IC 95% 0,90 - 1,74), $p=0,01875$. El odds ratio de amivantamab + lazertinib frente a lazertinib fue de 1,27 (IC 95% 0,85 - 1,89), $p=0,2356$.

La mediana de duración de la respuesta en pacientes con respuesta confirmada por un comité independiente fue de 25,76 meses (IC 95% 20,14 - NA) en el brazo de amivantamab + lazertinib, de 16,76 meses (IC 95% 14,75 - 18,53) en el brazo de osimertinib y de 16,56 meses (IC 95% 14,75 - 20,21) en el brazo de lazertinib.

La mediana de duración de la respuesta tras la primera terapia posterior en pacientes con respuesta confirmada por un comité independiente fue de 30,42 meses (IC 95% 30,42 - NA) en el brazo de amivantamab + lazertinib, NA (IC 95% 29,31 - NA) en el brazo de osimertinib y de 28,94 meses (IC 95% 28,94 - NA) en el brazo de lazertinib.

El tiempo hasta la progresión sintomática en el brazo A tuvo una mediana NA (IC 95% NA - NA), en el brazo B de 29,31 meses (IC 95% 25,33 - NA) y en el brazo C NA (NA - NA). El HR del brazo A vs B fue de 0,72 (IC 95% 0,57 - 0,91, $p=0,0049$) y el HR del brazo A vs C fue de 0,86 (IC 95% 0,64 - 1,15, $p=0,3038$).

La mediana de supervivencia libre de progresión intracraneal en pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales no se alcanzó en el brazo de amivantamab + lazertinib (IC 95% 18,43 - NA), fue de 21,09 meses en el brazo de osimertinib (IC 95% 18,40 - NA) y de 20,30 meses (IC 95% 16,59 - NA) en el brazo de lazertinib. El HR de amivantamab + lazertinib vs osimertinib fue de 0,75 (IC 95% 0,58 - 0,98, $p=0,0314$). El HR de amivantamab + lazertinib vs lazertinib fue de 0,81 (IC 95% 0,59 - 1,12, $p=0,2025$), teniendo en cuenta que los análisis entre el brazo A y el brazo C no estuvieron controlados para el error tipo 1 (valor de p nominal). Sin embargo, estos resultados permiten concluir de forma preliminar que la contribución de los componentes en el régimen propuesto está justificada.

Entre los objetivos exploratorios, se midió la tasa de respuesta objetiva intracraneal, que fue del 76,7% (IC 95% 69,8% - 82,6%) en el brazo de amivantamab + lazertinib, del 76,5% (IC 95% 69,7% - 82,4%) en el brazo de osimertinib y del 74,2% (IC 95% 64,1% - 82,7%) en el brazo de lazertinib. La mediana de duración de la respuesta intracraneal en pacientes respondedores con enfermedad intracraneal al inicio no se alcanzó en el brazo de amivantamab + lazertinib (IC 95% 20,24 - NA), no se alcanzó en el brazo de osimertinib (IC 95% NA, NA) y fue de 20,27 meses (IC 95% 17,81 - NA) en el brazo de lazertinib.

Respecto a los resultados percibidos por el paciente no se observaron diferencias entre los tratamientos medidos mediante el NSCLC-SAQ y EORTC-QLQ-C30 (calidad de vida global) ni el NSCLC-SAQ (síntomas del cáncer de pulmón).

En el análisis por subgrupos de la SLP (ver figura 3 del anexo), los resultados de los subgrupos preespecificados fueron en general consistentes con el global del estudio, incluyendo tipo de mutación, ECOG y presencia de metástasis cerebrales.

Se observa una diferencia significativa entre los grupos de mayores y menores de 65 años, observándose una eficacia mayor en SLP en los menores de 65 años.

Seguridad

Los datos de seguridad de la combinación de amivantamab + lazertinib proceden de los EC MARIPOSA (n=421), CHRYSALIS (n=97) y CHRYSALIS-2 (n=429).

En el EC MARIPOSA, el 100% de los pacientes tratados con amivantamab + lazertinib sufrió un evento adverso (EA) y en el 98,3% estuvo relacionado con el tratamiento. En el brazo de osimertinib, el 99,3% de los pacientes sufrió un EA y en el 88,3% estaba relacionado con el tratamiento. Los EA más frecuentes en el brazo de amivantamab + lazertinib fueron enfermedades de la piel y tejido subcutáneo (91,0%), infecciones e infestaciones (86,9%) y trastornos gastrointestinales (77,4%).

La incidencia de eventos tromboembólicos fue del 37,3% de los pacientes tratados con amivantamab + lazertinib. En el 2,9% de los pacientes conllevaron la discontinuación del tratamiento, en el 11,2% se interrumpió el tratamiento y en el 1,2% se redujo la dosis. De los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante, el 11,7% sufrió eventos tromboembólicos y en el 1,2% fueron de grado 3 o 4. La incidencia de sangrados fue del 28,1% de los pacientes tratados con amivantamab + lazertinib que recibieron anticoagulantes profilácticos frente al 12,8% que no los recibieron.

Respecto a los EA relacionados con los inhibidores de EGFR, ocurrieron, en general, en mayor proporción en el grupo de amivantamab + lazertinib que en el de osimertinib: paroniquia (68,4% vs 28,3%), rash (61,8% vs 30,6%), diarrea (29,2% vs 44,4%), estomatitis (29,0% vs 21,0%), dermatitis acneiforme (29,0% vs 12,9%).

El 75,1% de los pacientes tratados con amivantamab + lazertinib tuvo un EA de grado 3 o mayor, mientras que estos eventos se dieron en el 42,8% de los pacientes del brazo de osimertinib. De ellos, el 59,9% y el 13,8% de los EA de grado 3 o mayor estaban relacionados con el tratamiento, respectivamente. Los EA de grado 3 o mayor más comunes en los pacientes tratados con amivantamab + lazertinib fueron rash (15,4%), paroniquia (10,9%), dermatitis acneiforme (8,3%), embolismo pulmonar (8,3%), reacción relacionada con la infusión (6,4%), neumonía (3,8%), hipoalbuminemia (5,2%), incremento de ALT (5,0%) y disnea (1,4%).

Los EA graves relacionados con el tratamiento aparecieron en el 23,0% de los pacientes del brazo de amivantamab + lazertinib y en el 5,6% de los pacientes del brazo de osimertinib. Los más frecuentes ($\geq 2\%$) en el brazo de combinación fueron embolismo pulmonar (6,2%), derrame pleural (2,1%), disnea (1,0%), neumonía (4,0%), COVID-19 (2,4%), reacción relacionada con la infusión (2,1%) y trombosis venosa profunda (2,9%).

Los EA que produjeron la reducción de la dosis del tratamiento en estudio fueron 59,4% en el grupo de amivantamab + lazertinib y 5,4% en el grupo de osimertinib. En lo que respecta a las interrupciones del tratamiento en estudio se dieron en el 83,1% en el grupo de amivantamab + lazertinib y 38,6 % en el de osimertinib. Los EA que produjeron la discontinuación del tratamiento en estudio se dieron en el 34,9% de los pacientes tratados con amivantamab + lazertinib y en el 13,6% de los pacientes con osimertinib. En el brazo de la combinación, los más frecuentes fueron reacciones relacionadas con la infusión (4,5%), paroniquia (3,3%), rash (2,6%) y neumonía (1,9%).

Los EA relacionados con el tratamiento que produjeron la muerte ocurrieron en el 1,0% y 0,5% de los pacientes tratados con amivantamab + lazertinib y osimertinib, respectivamente. En el brazo de la combinación, las causas fueron 2 infartos de miocardio, 1 muerte súbita y 1 neumonitis.

Ningún paciente desarrolló anticuerpos frente a amivantamab.

Discusión

El EC MARIPOSA es un ensayo pivotal de fase 3 que compara la eficacia y seguridad de la combinación de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib y a lazertinib en monoterapia en pacientes con CPNM EGFRm localmente avanzado o metastásico y que se encuentra en marcha en el momento de redacción de este informe.

El comparador en el EC MARIPOSA es osimertinib, que se considera adecuado, ya que es el estándar de tratamiento en primera línea en pacientes con CPNM EGFR mutado localmente avanzado o metastásico (17). La contribución de amivantamab a la actividad de la combinación se evalúa comparando la eficacia observada en el grupo de amivantamab + lazertinib frente a lazertinib. Se analizó utilizando la misma metodología y modelo que para el resto de variables, pero

no se espera un análisis estadístico formal de estas comparaciones, ya que no se realizó una prueba de hipótesis (valor de p nominal).

La población incluida en el EC es similar a la población diana de la indicación aprobada, aunque la mayoría de los pacientes incluidos tienen CPNM estadio IV (97,2%). El brazo de amivantamab + lazertinib no se cegó por las características de administración del anticuerpo monoclonal, pero las respuestas se evaluaron por un comité independiente, aportando mayor robustez a los resultados obtenidos.

En una enmienda al protocolo se añadió la recomendación de administrar anticoagulación profiláctica a los pacientes en el brazo de amivantamab + lazertinib durante los primeros 4 meses del estudio debido a la alta tasa de eventos tromboembólicos observados.

Al alcanzar el mínimo de eventos de SLP en la población por intención de tratar (44,8% en el brazo A y 58,7% en el brazo B), se realizó el análisis final de SLP. Se alcanzó el objetivo principal del estudio, demostrando la superioridad de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib, con un HR 0,70 (IC 95% 0,58 – 0,85, $p=0,0002$).

El objetivo secundario de SG no es estadísticamente significativo en el momento del análisis primario y las curvas de SG se cruzan tras los 12 meses a favor de amivantamab + lazertinib y se acercan de nuevo a los 16 meses, aunque no se vuelven a cruzar. Un análisis actualizado de SG muestra una mejora de supervivencia de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib, con un HR 0,77 (IC 95% 0,61 – 0,96, $p=0,0185$), aunque el resultado tampoco es estadísticamente significativo con un nivel de significancia preespecificado de 0,00001. Estos datos parecen apoyar la tendencia al beneficio en SG de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib. El análisis final de SG no se ha realizado en el momento de redacción de este informe.

Los objetivos secundarios de duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión a la siguiente terapia y tiempo hasta la progresión sintomática mostraron un beneficio estadísticamente significativo de la combinación de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib, consistente con los resultados del objetivo primario. No hubo diferencias entre los tratamientos en la tasa de respuesta objetiva y SLP intracraneal.

En cuanto a la seguridad, la toxicidad de la combinación de los fármacos tiene un efecto aditivo y es significativamente mayor que la de cada fármaco en monoterapia y la de osimertinib en monoterapia. Casi todos los pacientes experimentaron EA. Aunque la frecuencia de algunos EA puede deberse al efecto acumulativo de los fármacos (incremento de ALT/AST, anemia), otros EA se deben a uno de los dos fármacos (edema periférico/hipoalbuminemia, reacciones relacionadas con la infusión/escalofríos atribuibles a amivantamab, mientras que las parestesias se relacionan con lazertinib). Una minoría de los EA se atribuyen a la enfermedad (tos, disnea).

Los eventos tromboembólicos venosos ocurrieron en el 37% de los pacientes tratados con lazertinib + amivantamab, la mayoría de ellos fueron embolismos pulmonares. Casi un tercio de los eventos fueron de alto grado o graves. La incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con anticoagulación profiláctica se estudió en el EC PALOMA-3, un EC de fase III aleatorizado, abierto, de no inferioridad para comparar amivantamab subcutáneo frente a amivantamab intravenoso, ambos en combinación con lazertinib, en pacientes con CPNM avanzado o metastásico tras progresión a osimertinib y quimioterapia. Debido al riesgo observado en el EC MARIPOSA, en el EC PALOMA-3 se recomendó el tratamiento con anticoagulantes profilácticos durante los primeros 4 meses; el 80,5% de los pacientes los recibieron. De ellos, el 9,6% tuvo un evento tromboembólico y en el 1,2% fue de grado 3 o 4. Sin embargo, ninguno de los estudios MARIPOSA o PALOMA-3 se diseñó para investigar la duración necesaria de la anticoagulación profiláctica los datos obtenidos no son suficientes para establecer el tiempo de anticoagulación profiláctica.

En cuanto a los pacientes mayores de 65 años, se reportó una mayor incidencia de EA grado 3 o más (81% vs 70%), al igual que la incidencia de EA que produjeron la discontinuación del tratamiento (47% vs 25%).

La escala de valoración clínica de la ESMO aplicando el formulario 2b otorga a amivantamab + lazertinib en CPNM avanzado en primera línea con EGFRm una puntuación de 3, en una escala de 1 a 5 (donde 4 y 5 representan un beneficio clínico relevante o sustancial) (18).

Las guías NCCN de CPNM con mutación en EGFR (10) recomiendan el tratamiento con osimertinib como terapia preferente. Otras terapias recomendadas son amivantamab + lazertinib u osimertinib + pemetrexed + cisplatino o carboplatino. La actualización más reciente de las guías ESMO de CPNM EGFRm metastásico recomienda en primera línea osimertinib + platino, amivantamab + lazertinib, ITK en monoterapia, erlotinib + anti-VEGF o gefitinib + carboplatino + pemetrexed.

Osimertinib es la principal alternativa para el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico en primera línea con mutación en EGFR. El EC FLAURA (19) de fase 3, aleatorizado y doble ciego comparó la eficacia y seguridad de osimertinib frente a gefitinib o erlotinib. Las muestras de tejido tumoral de los pacientes tenían que tener una de las dos mutaciones comunes de EGFR que están asociadas con la sensibilidad ITK EGFR (Ex19del o L858R), identificadas mediante pruebas locales o centrales. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir osimertinib (n=279, 80 mg por vía oral una vez al día) o EGFR ITK comparador (n=277, gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día o erlotinib 150 mg por vía oral una vez al día). Para los pacientes que recibieron el EGFR ITK comparador, se permitía el paso al grupo de osimertinib, de forma abierta, tras la progresión, siempre que las pruebas de las muestras tumorales para la mutación T790M fueran positivas.

Osimertinib demostró una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la SLP frente al EGFR ITK comparador, con una mediana de 18,9 meses (IC 95% 15,2 – 21,4) y de 10,2 meses (IC 95% 9,6 – 11,1), respectivamente, y un HR 0,46 (IC 95% 0,37-0,57, p<0,0001). El análisis final de la SG (58% de madurez) (20), demostró una mejora estadísticamente significativa con un HR 0,80 (IC 95% 0,64 – 1,00) y una mayor mediana del tiempo de supervivencia clínicamente relevante en los pacientes aleatorizados a osimertinib (38,6 meses (IC 95% 34,5 – 41,8) vs 31,8 meses (IC 95% 26,6 – 36,0)). El beneficio de osimertinib en SLP frente al comparador fue consistente en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluyendo raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado de la metástasis en SNC a la entrada en el ensayo y tipo de mutación EGFR (deleción del exón 19 o L858R).

Los pacientes con metástasis en SNC que no precisaban esteroides y con un estado neurológico estable durante al menos dos semanas después de la finalización de la terapia definitiva y los esteroides eran elegibles para ser aleatorizados en el ensayo FLAURA (23%). Se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en SNC (HR 0,48, IC 95% 0,26 - 0,86, p=0,014).

La escala de valoración clínica de la ESMO aplicando el formulario 2b otorga a osimertinib en CPNM avanzado en primera línea una puntuación de 4, que representa un beneficio clínico relevante o sustancial (21).

En el EC FLAURA2 se evaluó la eficacia de osimertinib + pemetrexed + cisplatino/carboplatino frente a osimertinib en monoterapia en pacientes con CPNM avanzado EGFRm en primera línea (22). La SLP evaluada por el investigador fue superior en el brazo de osimertinib + quimioterapia, con una mediana de 25,5 meses frente a 16,7 meses y un HR 0,62 (IC 95% 0,49 – 0,79, p<0,001), consistente con lo evaluado por un comité ciego independiente. La mediana de SG no se alcanzó en el grupo de osimertinib + quimioterapia (IC 95% 38,0 – NA) y fue de 36,7 meses (IC 95% 33,2 – NA) en el grupo control, con HR 0,75 (IC 95% 0,57 – 0,97, p=0,0280).

La escala de valoración clínica de la ESMO aplicando el formulario 2b otorga a osimertinib + pemetrexed + platino en CPNM avanzado en primera línea una puntuación de 3 (23).

Un metanálisis evaluó 26 EC de fase 2 y 3 de CPNM avanzado con mutación en EGFR (24). En cuanto a la SLP, osimertinib + quimioterapia y lazertinib + amivantamab fueron los primeros y segundos tratamientos más eficaces. Respecto a la SG, lazertinib + amivantamab fue el esquema más eficaz, pero este esquema no fue superior a osimertinib en

monoterapia ni a osimertinib + quimioterapia. En los pacientes con metástasis cerebrales, osimertinib + quimioterapia demostró una tendencia hacia una SLP mayor comparado con amivantamab + lazertinib (HR 0,68, IC 95% 0,44 – 1,06).

En otro metanálisis se compararon 35 EC de CPNM avanzado con mutación en EGFR (25). Osimertinib + ramucirumab demostró de forma significativa mayor SLP. Otras combinaciones de ITK de tercera generación demostraron una tendencia a ser superiores respecto a la monoterapia con ITK, sin ser un resultado estadísticamente significativo. Al contrario que la SLP, no se encontró superioridad en SG de los ITK de tercera generación sobre otros ITK o quimioterapia (HR próximos a 1). Lazertinib + amivantamab se clasifican en tercera posición en términos de SLP y SG.

Conclusión

Lazertinib ha sido autorizado en combinación con amivantamab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 L858R.

El ensayo clínico MARIPOSA ha demostrado una mejora en SLP significativa de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib en pacientes con CPNM avanzado con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 en primera línea. Aunque los datos de SG aún no son estadísticamente significativos, en el análisis actualizado de SG de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib fue HR 0,77 (IC 95% 0,61 – 0,96, p=0,0185), y se espera un resultado final en línea con los resultados observados en SLP.

La toxicidad asociada a la combinación de amivantamab y lazertinib es considerablemente superior que la de osimertinib, incluyendo mayor incidencia de EA relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 (60% vs 14%) y de EA graves (23% vs 5,6%), aunque la mayoría de los EA se consideran reversibles y los resultados reportados por los pacientes no parecen indicar un deterioro clínicamente significativo.

La combinación de amivantamab y lazertinib puede ser considerada una opción de tratamiento que ha demostrado ser superior en SLP que osimertinib en monoterapia en pacientes con CPNM estadios avanzados en primera línea con EGFR mutado, aunque con datos de SG aún inmaduros. Sería una opción adecuada en pacientes con buen estado general que puedan tolerar la toxicidad derivada de la combinación de ambos fármacos, a la espera de los resultados definitivos de supervivencia global. No existen comparaciones directas de lazertinib + amivantamab frente a osimertinib + quimioterapia, por lo que no es posible posicionar un esquema frente a otro. Se debe realizar una evaluación individual teniendo en cuenta el potencial beneficio y toxicidad para decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ana Álvarez Yuste. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de La Princesa.

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 laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), 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), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib del ensayo MARIPOSA.

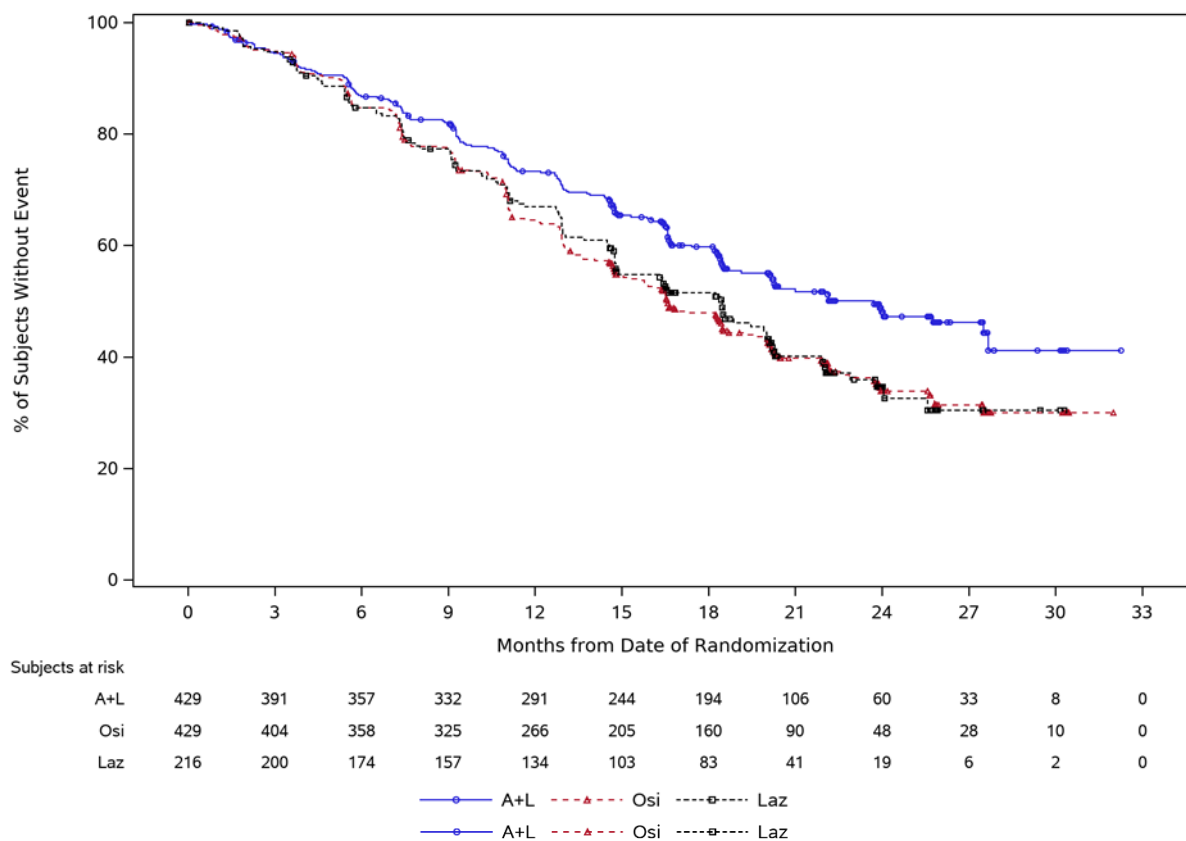


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib del ensayo MARIPOSA.

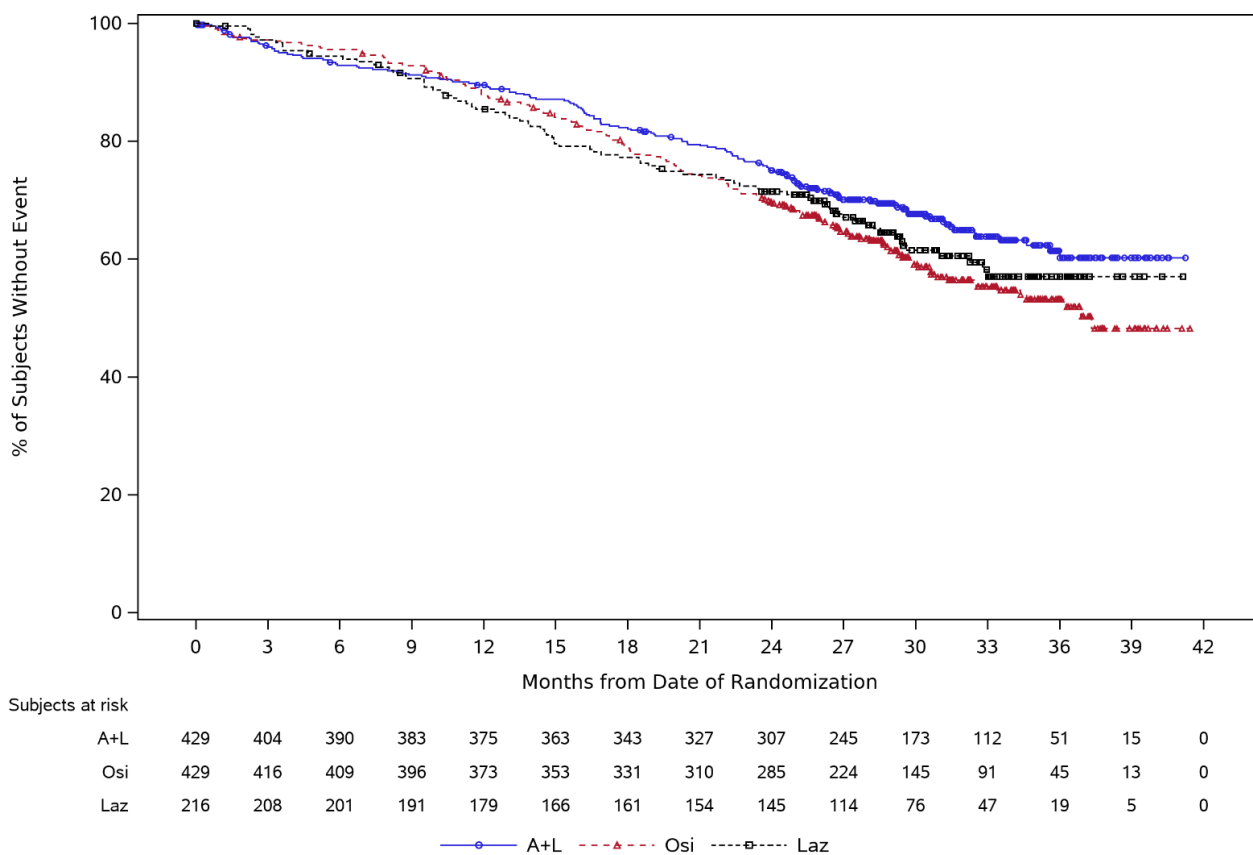


Figura 3. Análisis de subgrupos de supervivencia libre de progresión evaluada por un comité independiente del ensayo MARIPOSA.

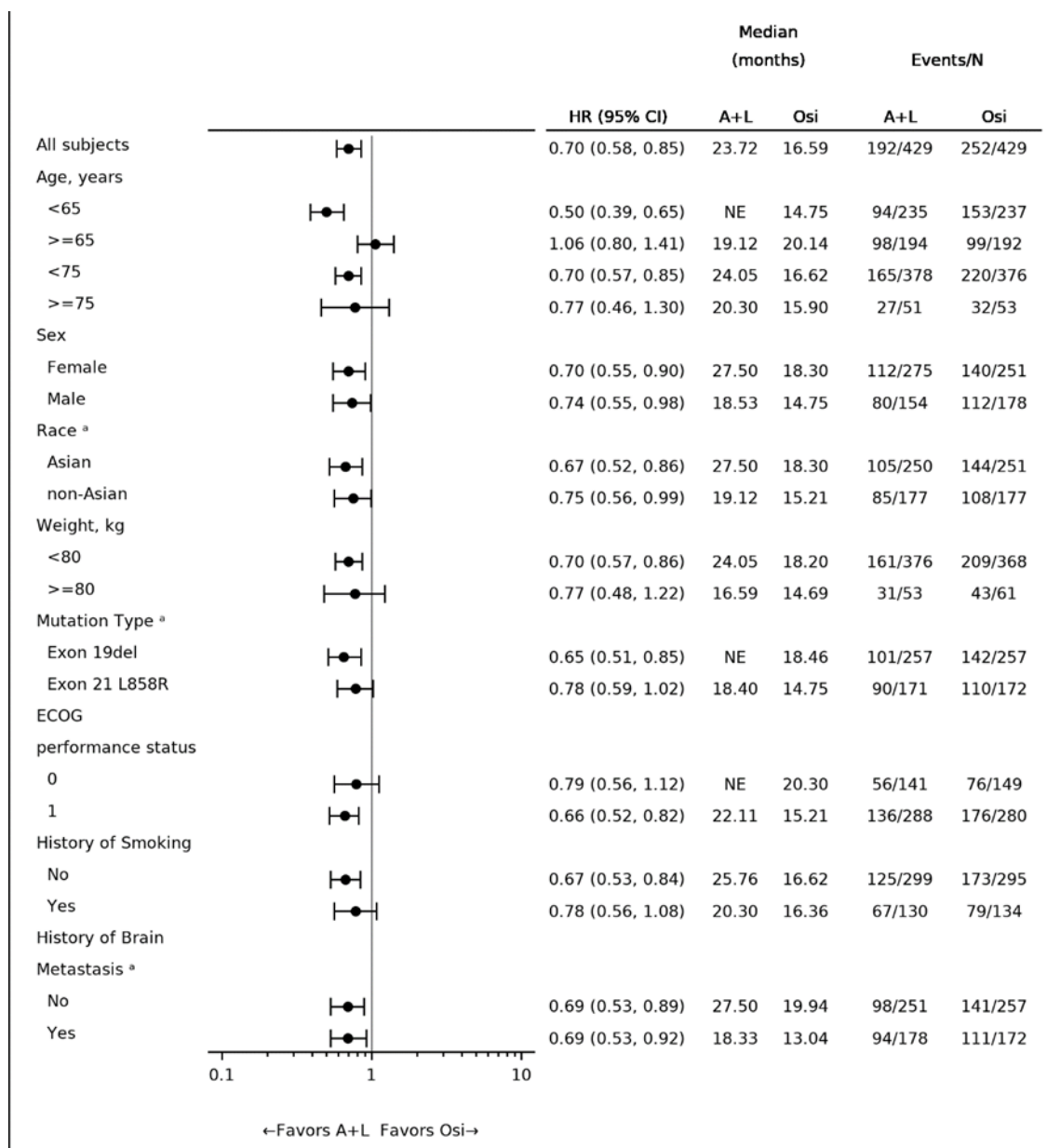


Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Lazertinib + amivantamab	Osimertinib	Osimertinib + pemetrexed + (cisplatino o carboplatino)
Presentación	Lazertinib: Comprimidos recubiertos con película con 80 mg o 240 mg de lazertinib Amivantamab: Concentrado para solución para perfusión 350 mg. Solución inyectable 1600 mg y 2240 mg	Comprimidos recubiertos con película con 40 mg u 80 mg de osimertinib	Osimertinib: Comprimidos recubiertos con película con 40 mg u 80 mg Pemetrexed, cisplatino, carboplatino: Concentrado para solución para perfusión
Posología	Lazertinib: 240 mg cada 24 horas vía oral. Amivantamab: Dosis inicial es de 1400 mg iv (1750 mg si ≥ 80 kg) a la semana durante 4 semanas (en la semana 1, la perfusión se divide entre el día 1 y el 2). La dosis de mantenimiento es de 1750 mg iv (2100 mg si ≥ 80 kg) cada 3 semanas desde la semana 7.	80 mg una vez al día vía oral.	Osimertinib: 80 mg una vez al día vía oral. Pemetrexed: 500 mg/m ² en perfusión intravenosa en ciclos de 21 días. Cisplatino: 75 mg/m ² en perfusión intravenosa en ciclos de 21 días. Carboplatino: área bajo la curva de concentración-tiempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) en ciclos de 21 días.
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución en el exón 21 L858R	Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.	En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que presenta mutaciones activadoras del EGFR (delección del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)).
Efectos adversos	Muy frecuentes: hipoalbuminemia, apetito disminuido, hipocalcemia, hipopotasemia, parestesias, mareos, trastornos oculares, tromboembolismo venoso, estomatitis, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hepatotoxicidad, prurito, toxicidad ungueal, piel seca, rash, espasticidad muscular, mialgia, edema, fatiga, pirexia, reacción relacionada con la infusión.	Muy frecuentes: apetito disminuido, diarrea, estomatitis, erupción, paroniquia, piel seca, prurito, leucocitos disminuidos, linfocitos disminuidos, recuento de plaquetas disminuido, neutrófilos disminuidos.	Muy frecuentes: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, apetito disminuido, diarrea, estomatitis, erupción, paroniquia, piel seca, linfocitos disminuidos, recuento de plaquetas disminuido, neutrófilos disminuidos, creatinina en sangre elevada.
Utilización de recursos	Amivantamab: administración en hospital de día Lazertinib: administración oral	Vía de administración oral	Osimertinib: administración oral Pemetrexed + cisplatino/carboplatino: administración en hospital de día
Otras consideraciones	Los pacientes deben recibir anticoagulación profiláctica con heparinas de bajo peso molecular o		

	anticoagulantes orales directos, cremas emolientes y tratamiento profiláctico con antibiótico oral y loción antibiótica para prevenir las erupciones cutáneas.		
--	--	--	--

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Lung. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2022. 2p. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-cancers>
2. Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2025 [Internet]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
3. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es>
4. Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Disponible en: <https://www.gecp.org>
5. D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Disponible en: Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (esmo.org) (Acceso febrero 2025).
6. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):175-80. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70087-5. PMID: 21277552.
7. Jänne PA, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 15;12(14 Pt 2):4416s-4420s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0555. PMID: 16857820.
8. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020 Apr;61:167-179. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.015. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31562956; PMCID: PMC7083237.
9. Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2019 Mar 8;4:5. doi: 10.1038/s41392-019-0038-9. PMID: 30854234; PMCID: PMC6405763.
10. NCCN Guidelines Version 3.2025 Non-Small Cell Lung Cancer. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Acceso febrero 2025)
11. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, Bohnet S, Zhou C, Lee KH, Nogami N, Okamoto I, Leighl N, Hodge R, McKeown A, Brown AP, Rukazenkova Y, Ramalingam SS, Vansteenkiste J. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 28;JCO2018783118. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3118. Epub ahead of print. PMID: 30153097.
12. Gillespie CS, Mustafa MA, Richardson GE, Alam AM, Lee KS, Hughes DM, Escrivá C, Zakaria R. Genomic Alterations and the Incidence of Brain Metastases in Advanced and Metastatic NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2023 Dec;18(12):1703-1713. doi: 10.1016/j.jtho.2023.06.017. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37392903.
13. European Public Assessment Report (EPAR). Lazcluze® (lazertinib). Procedimiento N°. EMEA/H/C/006074/0000
14. Ficha técnica de Lazcluze® (lazertinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1241886005/FT_1241886005.pdf (Acceso febrero 2025).
15. Ficha técnica de Rybrevant® (amivantamab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211594001/FT_1211594001.html (Acceso febrero 2025).
16. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, Lee SH, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Besse B, Lee KH, Xiong H, How SH, Cheng Y, Chang GC, Yoshioka H, Yang JC, Thomas M, Nguyen D, Ou SI, Mukhedkar S, Prabhakar K, D'Arcangelo M, Alatorre-Alexander J, Vázquez Limón JC, Alves S, Stroyakovskiy D, Peregudova M, Şendur MAN, Yazici O, Califano R, Gutiérrez Calderón V, de Marinis F, Passaro A, Kim SW, Gadgil SM, Xie J, Sun T, Martinez M, Ennis M, Fennema E, Daksh M, Millington D, Leconte I, Iwasawa R, Lorenzini P, Baig M, Shah S, Bauml JM, Shreeve SM, Sethi S, Knoblach RE, Hayashi H; MARIPOSA Investigators. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2024 Oct 24;391(16):1486-1498. doi: 10.1056/NEJMoa2403614. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38924756.
17. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023
18. ESMO-MCBS Scorecards. Amivantamab+lazertinib. MARIPOSA. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-464-1>
19. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkova Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017 Nov 18. PMID: 29151359.

20. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenzov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.
21. ESMO-MCBS Scorecards. Osimertinib. FLAURA. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-123-1>
22. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, Sugawara S, Yu Y, Fan Y, Geater SL, Laktionov K, Lee CK, Valdiviezo N, Ahmed S, Maurel JM, Andrasina I, Goldman J, Ghorghiu D, Rukazenzov Y, Todd A, Kobayashi K; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948. doi: 10.1056/NEJMoa2306434. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37937763.
23. ESMO-MCBS Scorecards. Osimertinib. FLAURA. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-429-1>
24. Liu A, Wang X, Wang L, Zhuang H, Xiong L, Gan X, Wang Q, Tao G. EGFR-TKIs or EGFR-TKIs combination treatments for untreated advanced EGFR-mutated NSCLC: a network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2024 Nov 12;24(1):1390. doi: 10.1186/s12885-024-13168-8. Erratum in: *BMC Cancer*. 2025 Jan 28;25(1):166. doi: 10.1186/s12885-025-13577-3. PMID: 39533233; PMCID: PMC11555867.
25. Zhang W, Zhang X, Zhao W, Guo Z, Liu X, Ye L, Chen Z, Xu K, Liu Y, Wang H, Zhao L, Zhang Q, Li Y, Chen X, He Y. What is the optimal first-line regimen for advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2024 Dec 18;24(1):620. doi: 10.1186/s12890-024-03438-3. PMID: 39695621; PMCID: PMC11658088.