

## 1. TÍTULO

Informe de Evaluación SEOM de Osimertinib (Tagrisso®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de CPNM avanzado con mutaciones activadoras de EGFR.

## 2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- **Nombre del fármaco:** Osimertinib (Tagrisso®).
- **Indicación:** Tratamiento de primera línea en adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado (estadios IIIB/IV) portador de mutaciones activadoras de EGFR (Ex19del o L858R).
- **Dosificación:** 80 mg/día de osimertinib + 4 ciclos de pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) y platino (cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino AUC5), seguido de mantenimiento con osimertinib + pemetrexed hasta progresión tumoral o toxicidad limitante.
- **Biomarcador predictivo:** Mutaciones EGFR Ex19del/L858R (requiere test validado en tejido/plasma).
- **Aprobaciones regulatorias:**
  - i. **EMA:** Sí (2024). Nivel de evidencia: I-A (ensayo fase III aleatorizado).
  - ii. **FDA:** Sí (2024).

## 3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: 10 de febrero de 2025

## 4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) constituye un desafío prioritario en salud pública, siendo la primera causa de muerte por cáncer a nivel global. A nivel mundial se estimó en 2022 que supuso el 13.4% de todos los diagnósticos de cáncer, y en España se calcula para este año 2025 que rondará el 11.7% al estimar una incidencia de 34.506 nuevos casos de CP(1).

En función de su histología el CP se puede subdividir en dos categorías: CP de células pequeña (CPCP), que representa un 10-15% de los casos y CP de células no pequeñas (CPNM), que supone el 80-85% restante. El CPNM, a su vez, presenta diferentes subtipos histológicos: Adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de célula grande (37-47%, 25-32% y 10-18% respectivamente).(2)

El pronóstico del CP es desfavorable en general debido en gran medida al diagnóstico tardío; así, el CPNM se diagnostica hasta en un 70-80% de los pacientes en estadios avanzados (IIIB-IV), con una supervivencia a 5 años inferior al 20%(3).

Esta realidad subraya la necesidad de estrategias terapéuticas innovadoras, entre las que destaca la búsqueda de biomarcadores moleculares. En este sentido, es de especial interés determinar una batería de biomarcadores predictivos de respuesta y que definen subgrupos con potencial beneficio con terapias dirigidas contra esas alteraciones moleculares activadoras, y que se diagnostican en su mayoría en pacientes portadores de adenocarcinoma. En concreto el subgrupo de pacientes con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) representa el 10-15% de los casos en Europa.(4, 5)

Las mutaciones clásicas de EGFR (delección del exón 19 y sustitución L858R en el exón 21) confieren sensibilidad a inhibidores de tirosina cinasa (TKI). Su detección mediante técnicas validadas (NGS, PCR) es obligatoria desde el punto de vista regulatorio(6, 7), ya que condiciona el algoritmo terapéutico.

El paradigma de tratamiento para el CPNM con alteraciones activadoras EGFR ha evolucionado desde la quimioterapia hasta terapias dirigidas gracias a los avances con sucesivas generaciones de tratamiento:

- TKI de 1ª generación (gefitinib, erlotinib): Mejoran la supervivencia libre de progresión (SLP) vs. Quimioterapia pero con resistencia temprana (mediana SLP: 9-14 meses)(8, 9).
- TKI de 2ª generación (afatinib, dacomitinib): Mayor potencia inhibitoria que los de primera generación, pero con toxicidad cutánea/gastrointestinal significativa(10, 11).
- TKI de 3ª generación (osimertinib): Estandarizado como primera línea tras demostrar superioridad en Supervivencia Global (SG) vs. TKI de primera generación (HR=0.80; mediana SG: 38.6 vs. 31.8 meses)(6).

Aunque se han logrado avances tanto en SLP como en SG con las generaciones más modernas de ITK antiEGFR, persisten desafíos terapéuticos que apremian a mejorar la estrategia de tratamiento en primera línea:

- Metástasis (MTS) cerebrales: Presentes en el 25-40% de los pacientes al diagnóstico, y suponen una carga elevada de morbi-mortalidad(12).
- Adquisición de resistencias: El 50-60% de los pacientes presenta mecanismos de escape en 18-24 meses(13).

El ensayo clínico FLAURA 2 (NCT04035486) surge para abordar estas dos necesidades no cubiertas. La hipótesis del estudio se basa en el efecto sinérgico observado entre los ITK antiEGFR y la quimioterapia: mientras el TKI bloquea la señalización de EGFR, el platino y pemetrexed inducen daño en el ADN y reducen la heterogeneidad tumoral(14). Esta estrategia ya mostró beneficio en el estudio NEJ009 (gefitinib vs. gefitinib + quimioterapia: SLP 20.9 vs. 11.2 meses)(15), combinación que no cuenta con aprobación regulatoria en Europa.

## 5. EFICACIA

La eficacia y seguridad de osimertinib en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, se evaluó en el estudio FLAURA 2 (NCT04035486; EudraCT number: 2019-000650-61), abierto, aleatorizado y comparado con osimertinib en monoterapia(7).

### 5.1 Diseño:

Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años (20 en japon) con diagnóstico de CPNM IIIB-IVB o recurrente con histología no escamosa o mixta que hubieran testado positivo para las mutaciones EGFR Ex19del o L858R (podían asociar otras comutaciones EGFR como inserciones del exón 20, S768I, L861Q o

G719X). El contexto de tratamiento debía ser primera línea para enfermedad avanzada o recurrente (en este caso el tratamiento previo debía haber finalizado al menos 12 meses antes de la recaída), en paciente con estado funcional OMS = 0-1; se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales en caso de ser asintomáticas y/o estables.

Los principales motivos de exclusión fueron: Compresión medular, MTS cerebrales sintomáticas e inestables, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) clínicamente activa o que hubiera requerido esteroides, escasa reserva medular o disfunción orgánica, neoplasia activa o concurrente los 2 años previos, alteraciones cardiovasculares (QTc > 470 ms, arritmias o alteraciones de la conducción).

El estudio constó de una fase inicial de seguridad para evaluar la seguridad y tolerancia de la combinación y, tras recomendación positiva del Comité de Revisión de Seguridad, se inició la etapa fase 3 aleatorizada, con una asignación 1:1 a recibir Osimertinib 80 mg/d + QT (pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> + cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> o carboplatino AUC5, a elección del investigador, cada 21d) x 4 ciclos, seguido de osimertinib 80 mg/d + pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> c/21d) como tratamiento de mantenimiento en una rama, u Osimertinib en monoterapia 80 mg/d. Se estratificó por raza, estado funcional y método de análisis tisulares de alteraciones EGFR (central o local). No se permitió el sobrecruzamiento entre ramas.

Los pacientes recibieron el tratamiento en estudio hasta intolerancia o pérdida de beneficio clínico a juicio del investigador (se podía continuar con osimertinib tras progresión si, a criterio del investigador, seguía habiendo beneficio clínico y no había criterios de interrupción). Tras la interrupción del tratamiento en estudio, se continuó seguimiento de los pacientes para detectar una segunda progresión con el tratamiento siguiente (definida de acuerdo con las prácticas locales) y evaluar la supervivencia.

## **5.2 Objetivos:**

El objetivo primario del ensayo fue la SLP evaluada por investigador por criterios RECIST 1.1; la variable secundaria clave de eficacia fue la SG. Otras variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta (DR), profundidad de la respuesta, tasa de control de la enfermedad (DCR), tiempo hasta la segunda progresión o muerte (SLP2), tiempo hasta la terapia siguiente (TFST), tiempo hasta la segunda terapia siguiente o muerte (TSST, por sus siglas en inglés: time to second subsequent therapy or death) y resultados reportados por el paciente (PRO) en cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13 (10).

## **5.3 Resultados en el estudio FLAURA 2**

Se incluyeron pacientes: 279 asignados a la rama + QT y 278 a la monoterapia con osimertinib. Las características basales de los pacientes se encontraban bien balanceadas entre ambas ramas de tratamiento (tabla 1)(16).

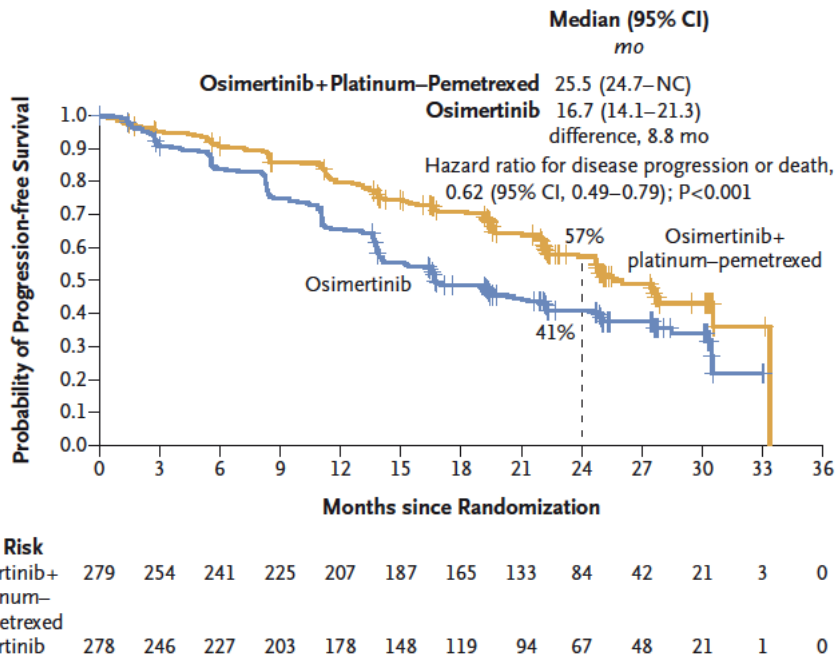
**Tabla 1.** Características basales demográficas y patológicas de los pacientes(16)

Characteristic	Osimertinib + Platinum- Pemetrexed (N=279)	Osimertinib Monotherapy (N= 278)
Median age (range) — yr	61 (26–83)	62 (30–85)
Sex — no. (%)		
Male	106 (38)	109 (39)
Female	173 (62)	169 (61)
Race or ethnic group — no. (%)†		
Asian	179 (64)	176 (63)
White	74 (27)	83 (30)
American Indian or Alaska Native	11 (4)	6 (2)
Black	2 (1)	3 (1)
Other	13 (5)	10 (4)
WHO performance-status score — no. (%)‡		
0	104 (37)	102 (37)
1	174 (62)	176 (63)
2	1 (<1)	0
Histologic characteristics — no. (%)		
Adenocarcinoma	275 (99)	275 (99)
Adenosquamous carcinoma	2 (1)	0
Other	2 (1)	3 (1)
EGFR mutation at randomization — no. (%)§		
Exon 19 deletion	169 (61)	168 (60)
L858R mutation	106 (38)	107 (38)
Both exon 19 deletion and L858R mutation	3 (1)	1 (<1)
Unknown	1 (<1)	2 (1)
Disease extent at trial entry — no. (%)		
Locally advanced	14 (5)	7 (3)
Metastatic	265 (95)	271 (97)
CNS metastases — no. (%)¶		
Yes	116 (42)	110 (40)
No	163 (58)	168 (60)
Extrathoracic metastases — no. (%)  **		
Yes	147 (53)	149 (54)
No	132 (47)	129 (46)
Liver metastases — no. (%)  **		
Yes	43 (15)	66 (24)
No	236 (85)	212 (76)
Bone and locomotor-system metastases — no. (%)		
Yes	132 (47)	142 (51)
No	147 (53)	136 (49)
Median baseline tumor size (range) — mm††	57 (10–284)	57 (11–221)

### 5.3.1. VALORACIÓN DE SLP y SG

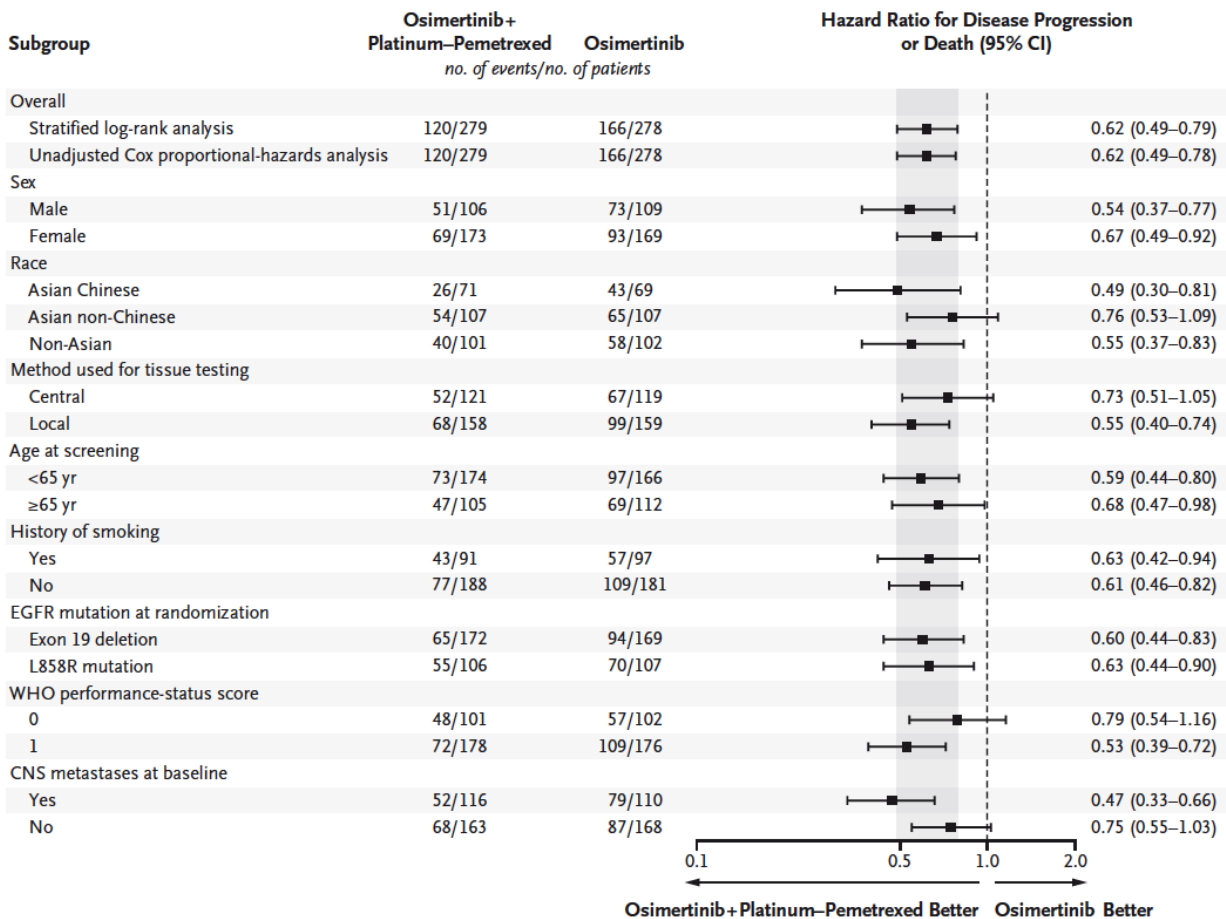
Osimertinib en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en comparación con osimertinib en monoterapia, con medianas de 25,5 meses (IC 95%: 24,7 a NC) y de 16,7 meses (IC 95%: 14,1 a 21,3), respectivamente (HR = 0,62; IC 95%: 0,49 a 0,79; p<0,0001) (figura 1 y tabla 2).

**A Progression-free Survival According to Investigator Assessment (full analysis set)**



**Figura 1.** Curvas de Kaplan Meier de SLP valorada por criterio del investigador (Objetivo primario)(16)

El beneficio de la SLP fue consistente en los análisis de sensibilidad y en todos los subgrupos analizados (figura 2).

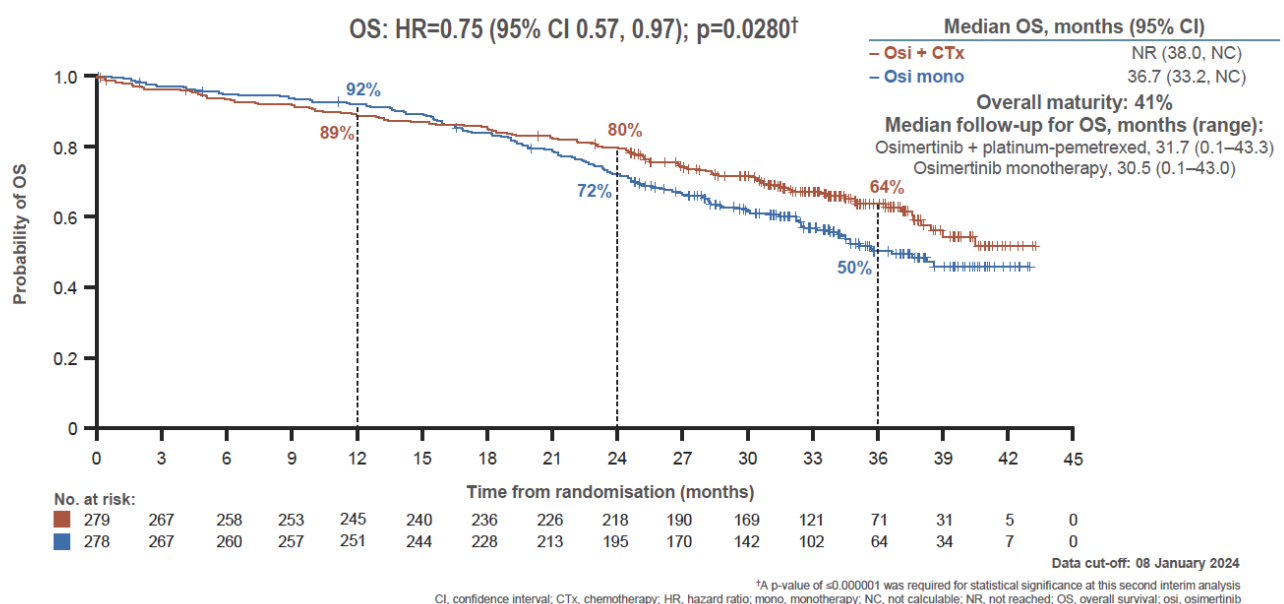


**Figura 2.** Análisis por subgrupos de la SLP(16).

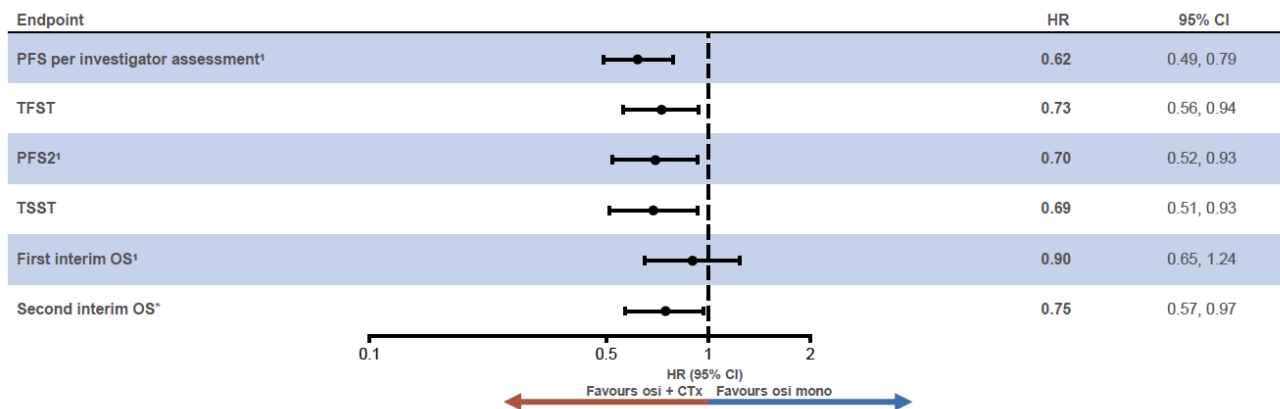
En el momento de comunicar los datos iniciales se elaboró un análisis intermedio de SG (con una presentación de eventos del 26,8%), no hallando diferencias estadísticamente significativas entre las ramas de tratamiento (HR=0,9; IC 99,84%: 0,54 a 1,51; p=0,5238). La mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento.

Debido a la inmadurez de los datos de SG en el momento del análisis principal, se llevó a cabo un segundo análisis intermedio aplicando un valor umbral de p muy reducido (0,000001) para controlar el error tipo alfa (corte de datos del 8 de enero de 2024); no se alcanzó significación estadística (41% de madurez). La mediana de SG en el brazo de osimertinib en monoterapia en este segundo análisis intermedio fue de 36,7 meses (IC 95%: 33,2 a NC) y no se alcanzó en el brazo de osimertinib + QT (IC 95%: 38,0 a NC). La HR fue de 0,75 (IC 95%: 0,57 a 0,97; p = 0,028). En total, el 79,7% y el 72,1% de los pacientes de los grupos osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente, permanecían vivos a los 24 meses y el 63,7% y 50,3%, respectivamente, permanecían vivos a los 36 meses(17). Asimismo, los beneficios en los objetivos secundarios en SLP2, TFST y TSST fueron favorables en el grupo de pacientes que recibieron la combinación e QT + osimertinib(16).

El análisis final de SG se llevará a cabo cuando se alcance aproximadamente un 60% de madurez (aproximadamente 334 eventos en total) y se estima que estará disponible en 2026(7).



**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (Objetivo secundario)(17).



**Figura 4.** Tendencia de beneficio post-progresión según ramas de tratamiento en primera línea(17).

### 5.3.2. VALORACIÓN DE RESPUESTA TUMORAL (tabla 2)

La TRO según la evaluación del investigador fueron del 83,2% y 75,5% en los brazos osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente (OR=1,60; IC 95%: 1,05 a 2,42; p=0,0261); la mayor parte de respuestas fueron remisiones parciales (remisión completa solo se identificó en 1 paciente del grupo experimental y en 2 pacientes en el grupo control). La mediana de la duración de la respuesta fue de 24,0 meses (IC 95%: 20,9 a 27,8) en el brazo osimertinib + QT y de 15,3 meses (IC 95%: 12,7 a 19,4) en el brazo osimertinib monoterapia, según investigador. La DCR fue semejante en ambas ramas de tratamiento (95,3% vs. 93,9%).

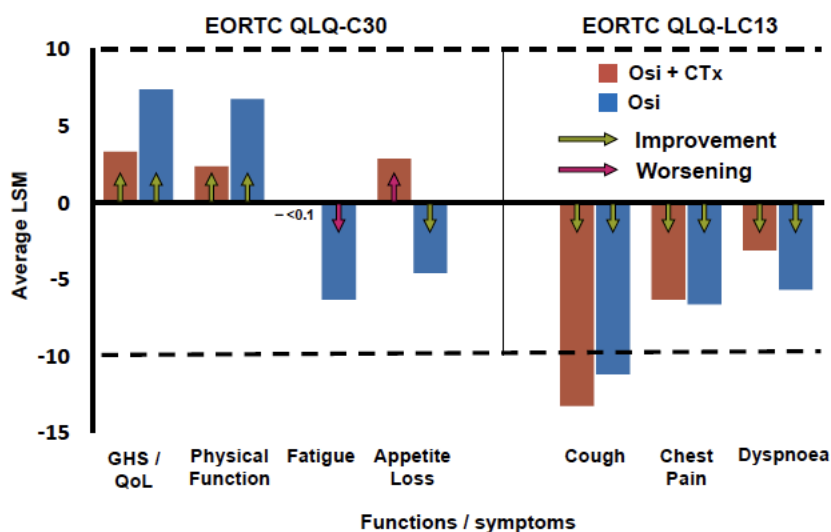
Lo mismo ocurrió con la profundidad de la respuesta, con una diferencia en la media de mínimos cuadrados de -3,36 (IC 95%: -7,44 a 0,72; p=0,1067).

Aunque los datos son inmaduros, las variables posteriores a la progresión mostraron resultados a favor del brazo experimental: el HR del tiempo hasta la terapia siguiente fue de 0,73 (IC 95%: 0,56 a 0,94) y el HR del tiempo hasta la segunda terapia siguiente fue de 0,69 (IC 95%: 0,51 a 0,93). Las medianas de SLP2 fueron de 30,6 y 27,8 meses en los grupos osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente, con un HR = 0,70 (IC 95%: 0,52 a 0,93).

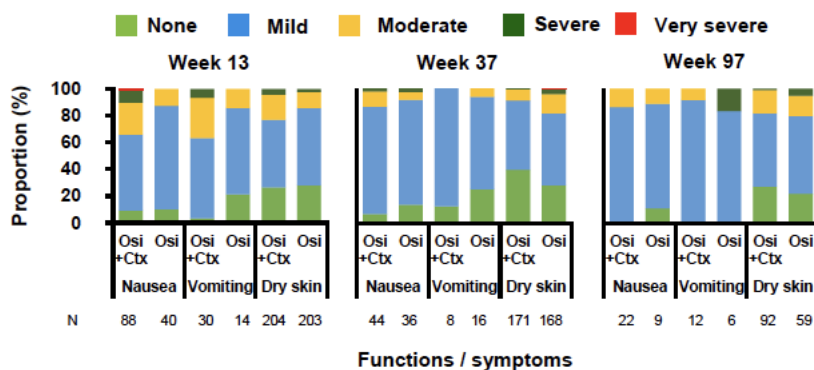
**Tabla 2.** Resultados de eficacia: SLP, SG, TRO, DOR, DCR(16).

End Point	Analysis according to the Investigator		Analysis according to Central Review	
	Osimertinib+ Platinum–Pemetrexed (N=279)	Osimertinib Monotherapy (N=278)	Osimertinib+ Platinum–Pemetrexed (N=279)	Osimertinib Monotherapy (N=278)
Median progression-free survival (95% CI) — mo	25.5 (24.7–NC)	16.7 (14.1–21.3)	29.4 (25.1–NC)	19.9 (16.6–25.3)
Hazard ratio for disease progression or death (95% CI)	0.62 (0.49–0.79)†	—	0.62 (0.48–0.80)	—
Progression-free survival (95% CI) — %				
At 12 mo	80 (74–84)	66 (60–71)	80 (75–84)	67 (61–73)
At 18 mo	71 (65–76)	49 (42–54)	71 (65–76)	54 (48–60)
At 24 mo	57 (50–63)	41 (35–47)	62 (55–68)	47 (40–53)
Objective response (95% CI) — %	83 (78–87)	76 (70–80)	92 (88–95)	83 (78–87)
Best objective response — no. (%)‡				
Complete response	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
Partial response	231 (83)	208 (75)	254 (91)	229 (82)
Stable disease for ≥35 days§	34 (12)	51 (18)	10 (4)	29 (10)
Disease progression	1 (<1)	9 (3)	3 (1)	12 (4)
Death¶	6 (2)	3 (1)	6 (2)	3 (1)
Could not be evaluated	6 (2)	5 (2)	4 (1)	4 (1)
Disease control (95% CI) — %	95 (92–98)	94 (90–96)	95 (92–98)	93 (90–96)
Median duration of response (95% CI) — mo**	24.0 (20.9–27.8)	15.3 (12.7–19.4)	28.3 (23.7–NC)	21.0 (17.8–NC)
Continued response (95% CI) — %				
At 12 mo	80 (74–84)	64 (57–70)	81 (76–86)	73 (66–78)
At 18 mo	69 (62–75)	44 (37–51)	70 (63–75)	56 (49–63)
At 24 mo	49 (41–57)	35 (27–42)	56 (48–64)	45 (36–52)

Se reportaron también los resultados de los PRO; en ambas ramas de tratamiento se confirmaron mejoras en el estado global de salud y funcionalidad física, sin diferencias clínicas relevantes (Figura 5). La puntuación alcanzada en la rama experimental con QT + osimertinib fue discretamente inferior a expensas de náuseas, si bien este dato no fue clínicamente relevante (Figura 6) (18).



**Figura 5.** Cambios en las escalas de calidad de vida desde basal durante las sucesivas visitas(18).



**Figura 6.** Proporción de pacientes con diferentes grados de gravedad en síntomas PRO-CTCAE(18).

### 5.3.3. Actividad en sistema nervioso central (SNC)

El análisis del FLAURA-2 incluía análisis exploratorios pre-especificados para los pacientes con metástasis en SNC basales. Se evaluaron las imágenes basales empleando criterios RECIST modificados con análisis central ciego (BICR), identificando un subgrupo de 222/557 (40%) pacientes con lesiones en el SNC medibles y/o no medibles (cFAS) y un subgrupo adicional de 78/557 (14%) pacientes con lesiones en el SNC medibles (cEFR).

En la población cFAS, la tasa de respuesta en el SNC fue de 72,9% y 69,2% en los brazos de osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente, con una tasa de respuesta completa mayor en el grupo de osimertinib + QT (59,3%) en comparación con el grupo de osimertinib en monoterapia (43,3%). La mediana de la DR no se alcanzó en el grupo de osimertinib + QT y fue de 26,2 meses en el grupo de osimertinib en monoterapia. En el subgrupo cEFR, el 47,5% de los pacientes del grupo de osimertinib + QT tuvieron una respuesta completa en el SNC en comparación con el 15,8% de los pacientes del grupo de osimertinib en monoterapia(7, 16).

## 6. SEGURIDAD

Se analizaron los datos de seguridad de los 557 pacientes del ensayo FLAURA2, tanto de los pacientes en monoterapia (n= 278) como los de la rama experimental con QT (n=279); un paciente de la rama experimental solo recibió osimertinib, siendo incluido con la rama control para este análisis(16).

La mediana de exposición al tratamiento fue de 22,3 meses en el brazo osimertinib + QT y 19,3 meses en el brazo osimertinib monoterapia.

La mayoría de los pacientes presentaron algún EA (100% de los pacientes del brazo osimertinib + QT y 97,5% de los pacientes del brazo osimertinib monoterapia), de los que se atribuyeron a osimertinib el 87,3% y 87,6% de los pacientes, respectivamente.

En la tabla 3 se resumen los efectos adversos más frecuentes en ambas ramas de tratamiento (16)

**Tabla 3.** Resumen de efectos adversos en el estudio FLAURA2(16)

Event	Osimertinib + Platinum–Pemetrexed (N=276)					Osimertinib Monotherapy (N=275)				
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	128 (46)	30 (11)	43 (16)	55 (20)	0	22 (8)	15 (5)	6 (2)	1 (<1)	0
Diarrhea	120 (43)	83 (30)	29 (11)	8 (3)	0	112 (41)	89 (32)	22 (8)	1 (<1)	0
Nausea	119 (43)	81 (29)	34 (12)	4 (1)	0	28 (10)	22 (8)	6 (2)	0	0
Decreased appetite	85 (31)	49 (18)	28 (10)	8 (3)	0	26 (9)	18 (7)	6 (2)	2 (1)	0
Constipation	81 (29)	60 (22)	20 (7)	1 (<1)	0	28 (10)	23 (8)	5 (2)	0	0
Rash	77 (28)	55 (20)	21 (8)	1 (<1)	0	57 (21)	46 (17)	11 (4)	0	0
Fatigue	76 (28)	45 (16)	23 (8)	8 (3)	0	26 (9)	24 (9)	1 (<1)	1 (<1)	0
Vomiting	73 (26)	50 (18)	20 (7)	3 (1)	0	17 (6)	13 (5)	4 (1)	0	0
Stomatitis	68 (25)	40 (14)	27 (10)	1 (<1)	0	50 (18)	32 (12)	17 (6)	1 (<1)	0
Neutropenia	68 (25)	4 (1)	27 (10)	30 (11)	7 (3)	9 (3)	3 (1)	4 (1)	2 (1)	0
Paronychia	65 (24)	28 (10)	35 (13)	2 (1)	0	73 (27)	37 (13)	35 (13)	1 (<1)	0
Neutrophil count decrease	62 (22)	5 (2)	26 (9)	25 (9)	6 (2)	16 (6)	6 (2)	8 (3)	2 (1)	0
Covid-19†	57 (21)	23 (8)	31 (11)	2 (1)	0	39 (14)	18 (7)	21 (8)	0	0
ALT increase	56 (20)	36 (13)	16 (6)	4 (1)	0	21 (8)	17 (6)	3 (1)	1 (<1)	0
Platelet count decrease	51 (18)	19 (7)	11 (4)	18 (7)	3 (1)	19 (7)	18 (7)	1 (<1)	0	0
Thrombocytopenia	51 (18)	19 (7)	13 (5)	16 (6)	3 (1)	12 (4)	6 (2)	3 (1)	3 (1)	0
Dry skin	50 (18)	43 (16)	7 (3)	0	0	66 (24)	62 (23)	4 (1)	0	0
AST increase	48 (17)	42 (15)	5 (2)	1 (<1)	0	13 (5)	12 (4)	0	1 (<1)	0
Blood creatinine increase	46 (17)	33 (12)	13 (5)	0	0	12 (4)	10 (4)	2 (1)	0	0
White-cell count decrease	44 (16)	7 (3)	28 (10)	8 (3)	1 (<1)	18 (7)	9 (3)	8 (3)	1 (<1)	0
Peripheral edema	42 (15)	33 (12)	9 (3)	0	0	12 (4)	9 (3)	3 (1)	0	0

Los EA de grado  $\geq 3$  (tanto relacionados como no relacionados con el tratamiento) fueron más frecuentes en el brazo osimertinib + QT (63,8%) que en el brazo osimertinib monoterapia (27,3%). Destacan los EA hematológicos debidos a la QT; en la rama de osimertinib en monoterapia los EA de grado  $\geq 3$  más frecuentes fueron neumonía (1,8%) y neumonía por COVID-19 (1,8%).

También fueron superiores los EA graves (SAEs) en la rama experimental (37,7% vs. 19,3%), de los cuales se consideraron relacionados con el tratamiento el 13,0% vs. 5,5%. Los SAEs más frecuentes en el brazo osimertinib + QT fueron anemia (3,3%), neumonía (2,5%), COVID-19 (2,5%), embolismo pulmonar (2,2%), neutropenia febril (2,2%) y trombopenia (2,2%); con osimertinib monoterapia el SAE más frecuente fue neumonía (2,2%).

Hubo 26 SAEs con resultado muerte: 18 (6,5%) en el brazo osimertinib + QT y 9 (3,3%) en el brazo osimertinib monoterapia (relacionados con tratamiento 1,1% vs. 0,4% respectivamente).

En cuanto a la interrupción del tratamiento por EAs fue más frecuente en la rama osimertinib + QT (47,8%) que en el brazo osimertinib (6,2%), fundamentalmente por interrupciones en la QT (45,3%). Se precisó modificación de dosis en el 71,7% y el 20,4%, respectivamente.

EA de especial interés fueron la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis (incluyendo EPI, neumonitis, neumonitis intersticial aguda, alveolitis, daño alveolar difuso, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar, neumonía organizada, toxicidad y fibrosis pulmonares) y efectos cardíacos. La frecuencia de eventos de EPI/neumonitis fue similar en ambos grupos de tratamiento (3,3% vs. 3,6%). Por este motivo se produjo un fallecimiento en cada brazo de tratamiento.

Con respecto a la seguridad cardiovascular hubo diferencias en la incidencia de EA indicativos de insuficiencia cardíaca entre los brazos osimertinib + QT (26 pacientes, 9,4%) y osimertinib monoterapia (10 pacientes, 3,6%). Esta diferencia se debió fundamentalmente a disminución de la

fracción de eyección e insuficiencia cardiaca. En la mayoría de los casos estos eventos se resolvieron sin necesidad de modificar la dosis. Requirieron modificación del tratamiento en 7 pacientes (2,5%) del brazo osimertinib + QT y 4 pacientes (1,5%) del brazo osimertinib monoterapia. Se produjeron eventos de insuficiencia cardiaca grave en 4 pacientes del grupo osimertinib + QT, en uno de ellos, el evento se resolvió tras la reducción de la dosis de carboplatino y pemetrexed. Los otros 3 pacientes fallecieron (2 por insuficiencia cardiaca y el otro por edema pulmonar).

La proporción de pacientes con prolongación del segmento QT en el electrocardiograma fue similar entre ambos brazos de tratamiento (8,7% vs. 8,4%).

Los EA hematológicos se reportaron en 197 pacientes (71,4%) del brazo osimertinib + QT y en 66 (24,0%) del brazo osimertinib monoterapia. Los EA hematológicos graves también fueron más frecuentes en el brazo osimertinib + QT (8,3% vs. 0,4%).

El 17% de los pacientes del grupo osimertinib + QT presentaron EA hematológicos que llevaron a la interrupción de algún tratamiento, en la mayoría de los casos, pemetrexed (15,2%). Los EA hematológicos más frecuentes fueron anemia (46,6% vs. 8,0%), neutropenia (24,6% vs. 3,3%) y descenso en el recuento de neutrófilos (22,5% vs. 5,8%).

Aunque la incidencia de EA de grado  $\geq 3$  fue similar independientemente de la edad (<65 años, 65-74 años y  $\geq 75$  años), la incidencia de EA fatales se incrementó en la población  $\geq 75$  años (3,5%, 9,9% y 17,4%), aunque se trata de un grupo menor de pacientes (n=23) y que el número de eventos también fue bajo, por lo que estos resultados deben interpretarse con precaución. En el grupo de osimertinib en monoterapia, la incidencia de EA que produjeron la muerte fue más similar entre los tres grupos de edad (2,4%, 3,4% y 4,3%, respectivamente). Una tendencia similar se observa con los EA que llevaron a la interrupción del tratamiento con osimertinib (6,4%, 13,6% y 34,8%, respectivamente, en el brazo osimertinib + QT vs. 4,3%, 10,2% y 4,3%, respectivamente, en el brazo osimertinib monoterapia). Los EA graves también fueron más frecuentes en pacientes de mayor edad, pero es una tendencia que se observa en ambos brazos de tratamiento. En los pacientes  $\geq 75$  años tratados con osimertinib + QT, la proporción de EA de EPI/neumonitis fue superior que en pacientes <65 años o entre 65 y 74 años (21,7%, 0,6% y 3,7%, respectivamente).

En la **tabla 4** se resumen los puntos clave de la toxicidad en ambas ramas:

<b>Parámetro</b>	<b>Osimertinib + QT (n=276)</b>	<b>Osimertinib Monoterapia (n=275)</b>
EA grado $\geq 3$	63.8%	27.3%
EA graves	37.7%	19.3%
Muertes relacionadas	1.1%	0.4%
Reducción de dosis	71.7%	20.4%
Discontinuación por EA	47.8%	6.2%

En subanálisis posteriores del ensayo FLAURA2 reportadas en el Congreso Mundial de Cáncer de Pulmón (WCLC) del año 2024 se han notificado resultados exploratorios que pueden definir subgrupos de pacientes con mayor o menor beneficio de la combinación atendiendo a características clínicas o moleculares.

- En el análisis de Valdiviezo et al. se valoraba la SLP estratificando a los pacientes con alta o baja carga tumoral en función del nº de localizaciones metastásicas ( $\leq 3$  o  $> 3$ ) y la presencia o ausencia de MTS cerebrales, óseas y hepáticas basales. En todos los casos las diferencias numéricas favorecieron al combo QT-osimertinib, si bien perdían la significación estadística en los pacientes con  $< 3$  localizaciones metastásicas o sin MTS en cerebro a la inclusión. Esto podría sugerir que estos pacientes de mejor pronóstico podrían obtener un suficiente buen desempeño con la monoterapia frente a la combinación. De manera contraria, los pacientes con MTS hepáticas basales obtenían un beneficio no significativo de la combinación, lo que resulta de más difícil interpretación dado su peor pronóstico inicial(19).
- En el análisis de Yang et al. se presentan los datos del análisis exploratorio sobre mecanismos de resistencia adquirida y alteraciones basales de TP53. No se describieron patrones moleculares distintos en plasma en cuanto a mecanismos de resistencia adquirida entre los pacientes tratados con y sin la adición de QT al osimertinib. En cuanto a las alteraciones basales de TP53, los pacientes con TP53 nativo presentaban un mejor pronóstico, sin apreciar diferencias entre las ramas. El beneficio en SLP de osimertinib + QT parecía ser similar independientemente del estado basal de TP53(20).

## 7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

- **Relevancia del beneficio:**
  - **SLP:** Mejora clínicamente significativa (+8.8 meses; HR=0.62), relevante para toda la población del estudio.
  - **SG:** Tendencia favorable (HR=0.75), aunque requiere confirmación en análisis final.
  - **Metástasis en SNC:** Respuesta objetiva del 59.3% vs. 43.3%, clave para población con afectación cerebral.
- **Nivel de evidencia (ESMO): I-A** (ensayo fase III aleatorizado).
- **Escala ESMO-MCBS: Grado 3** (beneficio alto en SLP; SG pendiente de confirmación).
- **Aprobaciones regulatorias:** EMA y FDA (2024).

## 8. DISCUSIÓN

Los TKI son el estándar de tratamiento del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR, siendo osimertinib la opción de tratamiento preferente dados sus datos de eficacia frente a inhibidores 1ª generación o/y su mejor perfil de manejo de efectos adversos frente a los de 2ª generación.

Con la necesidad de mejorar los resultados de tratamiento en monoterapia en primera línea, se han llevado a cabo ensayos clínicos asociando antiangiogénicos (bevacizumab o ramucirumab) con ITK antiEGFR de 1ª y de 3ª generación.

Con respecto a los fármacos de primera generación, los estudios más relevantes fueron el JO25567 y el RELAY.

- JO25567. Ensayo fase 2 aleatorizado y abierto que comparaba erlotinib + bevacizumab vs. control activo erlotinib monoterapia. Se encontró una mejora en la SLP en la rama combinada frente a la monoterapia con medianas de SLP: 16.0 vs. 9.7 meses; HR=0.54 (IC 95%: 0.36 a 0.79; p=0.0015). Los datos de SG no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ramas, con medianas de 47.0 y 47.4 meses, respectivamente [HR=0.81 (IC 95%: 0.53 a 1.23; p=0.3267)](21).
- RELAY. Ensayo fase 3 aleatorizado doble ciego comparando erlotinib + ramucirumab (ER) vs erlotinib + placebo. Se encontró mejoría de la SLP en la rama ER, con una SLP de 19.4 vs. 12.4 meses, respectivamente [HR=0.591 (IC 95%: 0,461 a 0,760; p<0,0001)]. Los datos de SG finales fueron de 51.1 meses frente a 46.0 meses, sin ser estadísticamente significativos [HR=0.98, (IC 95%: 0.78-1.24, p=0.864)](22, 23).

Las combinaciones de Osimertinib con antiangiogénicos han venido reportadas de la mano de los estudios OSIRAM-1, RAMOSE y WJOG9717L.

- OSIRAM-1. Estudio fase 2 abierto aleatorizado comparando osimertinib + ramucirumab (osi-ram) vs. Osimertinib. Los resultados de SLP fueron de 20.0 meses para osi-ram y 24.0 meses para osimertinib (HR 1.054, IC 95% 0.674-1.648, p = 0.82). La SG posteriormente publicada fue de 43.4m para osi-ram y NR para osimertinib (HR 1.159, IC 95% 0.645-2.083, p = 0.62)(24, 25).
- RAMOSE. Este estudio fase 2 aleatorizaba a osimertinib con ramucirumab o monoterapia. Se han comunicado datos de SLP, siendo ventajosa para la combinación: 24.8 vs. 15.6 meses, HR 0.55 (IC 95% 0.32-0.93, p = 0.023). Los datos de SG están pendientes de ser comunicados(26).
- WJOG9717L. Ensayo fase 2 abierto comparando osimertinib + bevacizumab (osi-bev) con osimertinib en monoterapia. Los datos de SLP para la combinación fueron de 22.1 meses vs. 20.2 meses para la monoterapia (HR = 0.864, IC 95% 0.549-1.359). tras más de 3 años de seguimiento no se apreciaban diferencias en SG entre ambas ramas, sin alcanzar la mediana en ninguna de ellas (SG 3 años 65.0% para osi-bev y 57.1% para osimertinib; HR = 1.271, IC 95% 0.727-2.223)(27).

La combinación de ITK antiEGFR + QT también se exploró en estudios como el ensayo fase III NEJ009, llevado a cabo en población japonesa y en el que se aleatorizaba a los pacientes a

recibir gefitinib o gefitinib + QT basada en carboplatino + pemetrexed. Si bien la combinación de QT + gefitinib arrojaba beneficios en la SLP y SLP2, no se encontraron diferencias significativas en la SG a largo plazo(15). Esta combinación, si bien aparece contemplada en las guías ESMO de práctica clínica para CPNM avanzado, con cuenta con el respaldo regulatorio de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)(5).

Una estrategia novedosa en el tratamiento del CPNM EGFR mutado ha surgido recientemente tras la comunicación y posterior publicación del ensayo clínico MARIPOSA (NCT04487080). Este ensayo fase III demostró que la combinación de amivantamab (anticuerpo biespecífico anti-EGFR/c-MET) + lazertinib (TKI de 3ª generación) mejora significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) frente osimertinib en pacientes con CPNM avanzado EGFRm (Ex19del/L858R) no tratados previamente: mediana de SLP de 23.7 vs. 16.6 meses (HR=0.70; IC 95%: 0.58–0.85;  $p<0.001$ ), con una duración de respuesta más prolongada (25.8 vs. 16.8 meses) y una tendencia favorable en supervivencia global (HR=0.80; IC 95%: 0.61–1.05) en análisis intermedio. Aunque la toxicidad relacionada con EGFR (erupción cutánea, diarrea) fue frecuente, solo el 10% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por eventos adversos (vs. 3% con osimertinib), respaldando su perfil manejable. Estos resultados posicionan a amivantamab–lazertinib como una alternativa superior a osimertinib en primera línea, especialmente en pacientes con alta necesidad de control tumoral duradero, aunque se requieren datos maduros de SG para confirmar su impacto definitivo(28). Esta combinación se encuentra en estos momentos bajo estudio por parte de la EMA para esta indicación, si bien ya cuenta con indicación para el escenario de progresión tras una primera línea con Osimertinib en monoterapia y para el tratamiento en 1ª y 2ª línea del CPNM con mutaciones en el exón 20 de EGFR(29).

No existen comparaciones directas entre la eficacia de osimertinib en monoterapia y los inhibidores de 2ª generación, las combinaciones de inhibidores de 1ª generación + antiangiogénicos ni la combinación gefitinib + QT. Los estudios que han comparado de manera directa osimertinib en monoterapia vs antiangiogénicos ofrecen resultados dispares en cuanto a SLP y los que han comunicado datos de SG no han encontrado ventaja en la adición de antiangiogénico a la monoterapia. Varios metaanálisis en red posicionan osimertinib en monoterapia como la opción de tratamiento más eficaz en términos de SLP, con diferencias estadísticamente significativas frente a todos los comparadores analizados, excepto la combinación de gefitinib y quimioterapia y las combinaciones de erlotinib con bevacizumab o ramucirumab. Estos metaanálisis consideran osimertinib la opción con menos EA de entre las actualmente disponibles(30, 31). Si a estos resultados le añadimos el efecto favorable de osimertinib sobre las metástasis en el SNC, han llevado a que sea recomendado en las guías de práctica clínica como la opción de tratamiento preferente en primera línea para pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR(4). Por lo tanto, osimertinib en monoterapia constituye el comparador más adecuado para un ensayo clínico aleatorizado en esta indicación.

El estudio FLAURA 2 ha comparado la eficacia y seguridad de la combinación de osimertinib con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (osimertinib + QT) frente a osimertinib en monoterapia en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con mutación EGFR

(Ex19del o L858R) que no hubiesen recibido previamente terapia sistémica para enfermedad avanzada. Los datos de eficacia de este ensayo ofrecen una ventaja estadísticamente significativa a favor de la combinación osimertinib + QT en términos de SLP (25,5 vs. 16,7 meses, HR=0,62; IC 95%: 0,49 a 0,79;  $p<0,0001$ ). Si bien los resultados de SG todavía son inmaduros, la tendencia es favorable a la combinación (mediana de SG no alcanzada en osimertinib + QT frente a 36,7 meses en osimertinib monoterapia; HR=0,75; IC 95%: 0,57 a 0,97;  $p=0,028$ ). Adicionalmente, las variables posteriores a la progresión también muestran resultados a favor del brazo experimental. El efecto sobre las metástasis en SNC también indica que hay un efecto superior en la combinación frente a la monoterapia, con mayores tasas de respuesta.

Con los datos de los análisis por subgrupos, y con toda la cautela que exige su naturaleza retrospectiva y teniendo en cuenta que no son criterios de estratificación entre ambas ramas de tratamiento, podría plantearse como opción suficiente la monoterapia para los pacientes sin afectación basal de SNC con baja carga tumoral. En todos los casos restantes no se encuentran criterios suficientes para no considerar la combinación como opción superior en cuanto a SLP.

Es en términos de toxicidad donde la combinación destaca por un perfil de toxicidad mayor, a expensas de la toxicidad que aporta el tratamiento quimioterápico, destacando los efectos adversos de índole hematológica. Este incremento de EAs se traduce una mayor proporción de pacientes con EA de grado  $\geq 3$  (63,8% vs. 27,3%), EA que llevaron a la modificación de dosis (71,7% vs. 20,4%), EA graves (37,7% vs. 19,3%) y EA que produjeron la muerte (6,5% vs. 3,3%) en el brazo osimertinib + QT que en el brazo osimertinib monoterapia.

Considerando conjuntamente los datos de eficacia y seguridad de la combinación, unido a la incertidumbre con respecto a la SG, parece razonable considerar la combinación como una opción de tratamiento superior en cuanto a resultados oncológicos en primera línea, pero debiendo ponderar los riesgos asociados para los pacientes que puedan tolerar mejor sus efectos adversos o que pertenezcan a subgrupos que puedan obtener mayor beneficio. Esto parece difícil de establecer a priori, pues no se encuentra en el análisis de subgrupos ninguna población de pacientes en la que la eficacia sea claramente superior. Con respecto a la seguridad, tampoco es posible detectar ningún subgrupo en el que fuese conveniente evitar la adición de pemetrexed y quimioterapia basada en platino. Se puede observar una tendencia a una mayor incidencia de EA que produjeron la muerte y EA que llevaron a la interrupción del tratamiento con osimertinib en pacientes  $\geq 75$  años. Esta tendencia es menos marcada en el grupo osimertinib monoterapia; sin embargo, se trata de un subgrupo de pacientes de tamaño muy reducido (23 pacientes por brazo de tratamiento) y el número de eventos también fue reducido, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución.

## 9. CONCLUSIÓN

Con los resultados del estudio FLAURA2, se puede concluir que la combinación de osimertinib con pemetrexed y quimioterapia basada en platino ha mostrado superioridad a osimertinib en monoterapia en términos de SLP y con una tendencia a una mejor supervivencia, que está

pendiente de demostrar. Como contrapartida se incrementa el riesgo de efectos adversos, en general asociados al perfil conocido de efectos secundarios a la quimioterapia.

Resulta, pues, recomendable la combinación como tratamiento de primera línea en todos aquellos pacientes que presenten CPNM EGFR mutado con alteraciones comunes (Del19 y L858R) candidatos a primera línea y que puedan ser a su vez candidatos a un doblete de platino con pemetrexed.

Se deberá tener en cuenta la toxicidad añadida de la quimioterapia, junto con las características individuales de cada paciente, para seleccionar aquellos que puedan beneficiarse más de la adición de quimioterapia.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Médica SEdO. Las cifras del cáncer en España. 2025 [9/Feb/2025]. Available from: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DMC2025.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf).
2. 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). Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2019;21(1):3-17.
3. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. Curr Oncol. 2022;29(3):1828-39.
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):339-57.
5. 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. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
6. FICHA TECNICA TAGRISSO 80MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161086002/FT\\_1161086002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161086002/FT_1161086002.html)].
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Tagrisso (osimertinib). EMA/291598/2024. [9/Feb/2025]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0053-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
8. FICHA TECNICA IRESSA 250 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09526001/FT\\_09526001.html#5](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09526001/FT_09526001.html#5)].
9. FICHA TECNICA TARCEVA 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05311003/FT\\_05311003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05311003/FT_05311003.html)].
10. FICHA TECNICA GIOTRIF 40 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113879009/FT\\_113879009.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113879009/FT_113879009.html)].
11. FICHA TECNICA VIZIMPRO 45 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191354003/FT\\_1191354003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191354003/FT_1191354003.html)].
12. Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. Journal

of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(2):124-36.

13. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *The New England journal of medicine*. 2020;382(1):41-50.

14. Oizumi S, Sugawara S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y, et al. Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations. *ESMO Open*. 2018;3(2):e000313.

15. Miyauchi E, Morita S, Nakamura A, Hosomi Y, Watanabe K, Ikeda S, et al. Updated Analysis of NEJ009: Gefitinib-Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated EGFR. *J Clin Oncol*. 2022;40(31):3587-92.

16. Planchard D, Janne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935-48.

17. Valdiviezo N, Okamoto I, Hughes BGM, Ahmed S, Wu L, Hu J, et al. 4O First-line (1L) osimertinib (osi) &#xb1; platinum-pemetrexed in EGFR-mutated (EGFRm) advanced NSCLC: FLAURA2 post-progression outcomes. *ESMO Open*. 2024;9.

18. Lee CK, Cheng Y, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Wang J, et al. 9P First-line (1L) osimertinib (osi) &#xb1; platinum-pemetrexed in EGFRm advanced NSCLC: FLAURA2 patient-reported outcomes (PROs). *ESMO Open*. 2024;9.

19. Valdiviezo N, Gray JE, Jänne PA, Kobayashi K, Yang JCH, Cheng Y, et al. MA12.04 FLAURA2: Impact of Tumor Burden on Outcomes of 1L Osimertinib &#xb1; Chemotherapy in Patients with EGFR-mutated Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19(10):S102.

20. Yang JC, Robichaux J, Planchard D, Kobayashi K, Lee CK, Sugawara S, et al. MA12.03 FLAURA2: Resistance, and Impact of Baseline TP53 Alterations in Patients Treated With 1L Osimertinib ± Platinum-Pemetrexed. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19(10, Supplement):S101-S2.

21. Yamamoto N, Seto T, Nishio M, Goto K, Yamamoto N, Okamoto I, et al. Erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib monotherapy as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer: Survival follow-up results of the randomized JO25567 study. *Lung Cancer*. 2021;151:20-4.

22. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1655-69.

23. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Aix SP, Paz-Ares L, et al. RELAY: Final Overall Survival for Erlotinib Plus Ramucirumab or Placebo in Untreated, EGFR-Mutated Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2024.

24. Nakahara Y, Kato T, Isomura R, Misumi T, Tamiya M, Yoh K, et al. LBA70 OSIRAM-1: A multicenter, open label, randomized phase II study of osimertinib plus ramucirumab versus osimertinib alone as initial chemotherapy for EGFR mutation-positive non-squamous non-small cell lung cancer (TORG1833). *Annals of Oncology*. 2023;34:S1313.

25. Yoh K, Kato T, Nakahara Y, Isomura R, Misumi T, Tamiya M, et al. OSIRAM-1/TORG1833: Overall survival results of a randomized phase II study of osimertinib plus ramucirumab versus

osimertinib alone as initial chemotherapy for EGFR mutation-positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16\_suppl):8613-.

26. Le X, Patel JD, Shum E, Baik C, Sanborn RE, Shu CA, et al. A Multicenter Open-Label Randomized Phase II Study of Osimertinib With and Without Ramucirumab in Tyrosine Kinase Inhibitor–Naïve *EGFR* -Mutant Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer (RAMOSE trial). *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(4):403-11.

27. Kenmotsu H, Sakai K, Mori K, Kato T, Sugawara S, Kirita K, et al. Final Analysis Data and Exploratory Biomarker Analysis of a Randomized Phase 2 Study of Osimertinib Plus Bevacizumab Versus Osimertinib Monotherapy for Untreated Patients With Nonsquamous NSCLC Harboring EGFR Mutations: The WJOG9717L Study. *JTO Clin Res Rep*. 2024;5(11):100716.

28. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1486-98.

29. FICHA TECNICA RYBREVANT 2024 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_en.pdf).

30. Xu Z, Liu C, Zhu Y, Zou Z, Xie T, Xing P, et al. Efficacy of first-line treatments in the elderly and non-elderly patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022;22(1):514.

31. Zhao Y, Liu J, Cai X, Pan Z, Liu J, Yin W, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;367:l5460.

## 11. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Honorarios como conferenciante: Pierre-Fabre, Takeda, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Roche, Pfizer

Asesoría: Roche, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Takeda, Pierre Fabre, BMS

Soporte para asistencia reuniones/congresos (alojamiento, desplazamientos, inscripción): Takeda, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, MSD