

**Informe de evaluación SEOM de amivantamab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con inserciones en el exón 20 del gen *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)* que han progresado a un tratamiento previo con sales de platino**

**1. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO**

- a. Nombre del fármaco genérico (comercial): Amivantamab (Rybrevant®)
- b. Indicación: Amivantamab está indicado en pacientes con cáncer de pulmón avanzado con inserciones del exón 20 del gen de *EGFR* después del fallo a una quimioterapia previa basada en sales de platino.
- c. Dosificación: Amivantamab se administra de forma endovenosa y la dosificación del fármaco depende del peso del paciente. Se administran 1,050 mg de amivantamab en pacientes cuyo peso es < 80 kg; y una dosis de 1,400 mg en pacientes cuyo peso es  $\geq$  80 kg. El primer ciclo requiere una administración semanal durante 4 semanas, administrándose la primera dosis del ciclo 1 repartida en 2 días consecutivos. Posteriormente la administración es quincenal.
- d. Destacar si hay biomarcador predictivo para la selección de paciente: Amivantamab ha sido sólo aprobado en pacientes con CPNM avanzado que presentan una inserción en el exón 20 del gen de *EGFR*.
  - a. Aprobación EMA. Amivantamab ha sido aprobado por la EMA el 9 de Diciembre de 2021, siendo el primer fármaco aprobado en la UE para dicha indicación (Nivel de evidencia: IIIA; ESCAT: IB -provisional-; ESMO-MCBS score: 3)<sup>1</sup>. Asimismo, la FDA ha aprobado dos fármacos para la misma población: el primero fue amivantamab el 21 de Mayo de 2021, seguido de mobocertinib en Septiembre de 2021.

**2. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME:** 31 de Marzo de 2022

**3. INTRODUCCIÓN**

Aproximadamente el 60% de los pacientes con CPNM se diagnostican en estadios avanzados, y la mitad de estos pacientes tiene un cáncer de pulmón tipo adenocarcinoma. Actualmente en estos pacientes se deber evaluar la mejor estrategia terapéutica en función de los biomarcadores predictivos, como son la expresión de PD-L1 y el perfil genómico del tumor. Un 15% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón

avanzado presentan una mutación del gen de *EGFR*. Éstas incluyen mutaciones frecuentes del gen de *EGFR* como las deleciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 21 y que representan el 80% de todas las mutaciones de *EGFR*; y las inserciones del exón 20 del *EGFR* (*EGFR*ins20), que representan un 2%-12% de todas las mutaciones de *EGFR*. En el conjunto de todos los pacientes con un CPNM, las *EGFR*ins20 representa el 0.1-4% de las alteraciones oncogénicas que se pueden encontrar en estos tumores<sup>2-8</sup>. La variabilidad en la incidencia se puede explicar por la variabilidad geográfica (mayor incidencia en pacientes asiáticos)<sup>5</sup>; y a los métodos de detección utilizados. Recientemente se ha descrito que las técnicas de secuenciación masiva, tanto en sangre como en tejido, detectan un 50% de *EGFR*ins20 no detectadas por otras técnicas diagnósticas como la PCR<sup>7,9,10</sup>.

Las mutaciones frecuentes de *EGFR* son altamente sensibles al tratamiento personalizado con inhibidores de la tirosina quinasa de *EGFR*<sup>11,12</sup>, siendo estos el tratamiento de primera línea en enfermedad avanzada. Por el contrario, las *EGFR*ins20 son resistentes a estos tratamientos<sup>5,13-15</sup>; siendo los dobles de platino, especialmente si contienen pemetrexed, el tratamiento estándar en primera línea para estos pacientes<sup>16</sup>, ya que la quimioterapia aporta mayor supervivencia libre de progresión que el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa de *EGFR*<sup>14,15</sup>. Cabe destacar que los pacientes con tumores con *EGFR*ins20 tienen peor pronóstico que los pacientes cuyos tumores tienen mutaciones frecuentes de *EGFR*<sup>4,5,14</sup>. Esto podría explicarse por la falta de un tratamiento dirigido eficaz en los tumores con *EGFR*ins20. En un estudio en población de la práctica habitual se reportó que la supervivencia media de estos pacientes con *EGFR*ins20 es de 16.2 meses, respecto a los 25.5 meses para pacientes con mutaciones frecuentes de *EGFR*; existiendo un 75% más de riesgo relativo de muerte en los pacientes con *EGFR*ins20 que en los pacientes con mutaciones frecuentes (HR 1.75 [95% IC: 1.45-2.13]; p<0.00001)<sup>14</sup>.

Todos estos datos sugieren que el desarrollo de tratamientos personalizados en pacientes con CPNM y *EGFR*ins20 es una clara necesidad terapéutica, ya que los pacientes con alteraciones oncogénicas que reciben un tratamiento dirigido tienen mejor supervivencia<sup>17,18</sup>. En este sentido recientemente, diferentes estudios fase I/II han evaluado la eficacia y seguridad de osimertinib (a dosis de 160 mg/día, el doble de la dosis convencional que se prescribe en pacientes con mutaciones comunes de *EGFR*)<sup>19,20</sup>, pozotinib<sup>21</sup>, y mobocertinib<sup>22</sup> como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPNM y *EGFR*ins20. Estos fármacos han conseguido unas respuestas (RR) del 15-28%, una supervivencia libre de progresión (SLP) de 4.2-9.6 meses y unas supervivencias globales (SG) de 15-24 meses. Sin embargo, el perfil de toxicidad para algunos de estos fármacos es relevante<sup>21,22</sup>, con tasas de efectos adversos grado 3 o superior del 47-63% (principalmente toxicidad digestiva y cutánea), dando lugar a reducciones de dosis en un 25-68% de los casos y discontinuidad del tratamiento debido a estos efectos adversos en un 10-17% de los casos *EGFR*ins20<sup>21,22</sup>. Por todo ello, se precisan fármacos con eficacia y mejor perfil de tolerabilidad, y que además demuestren beneficio clínico en términos de SLP y SG respecto a controles históricos. En este sentido, otro de los fármacos testados en esta población es amivantamab, que es el que se va a evaluar en el siguiente informe de posicionamiento terapéutico.

#### 4. EFICACIA

Amivantamab es un anticuerpo monoclonal bi-específico anti-EGFR y anti-emesenchymal-epidermal transition (MET). Este anticuerpo tiene un triple mecanismo de acción: inhibe los receptores EGFR y MET evitando la unión de sus ligandos; promueve la endocitosis y degradación del complejo anticuerpo-receptor; e induce una citotoxicidad celular por las

células *natural killers* <sup>23-25</sup>. En modelos preclínicos, amivantamab demostró eficacia en diferentes líneas celulares con *EGFR*ins20<sup>25</sup>. Ante estos hallazgos se diseñó el estudio CHRYSALIS (NCT02609776), un estudio fase I con dos partes, una de escalada de dosis y otra de expansión, para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de amivantamab en pacientes con CPNM avanzado con mutaciones de *EGFR* y mutaciones o amplificaciones de *MET*<sup>26</sup>. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de toxicidades limitantes de dosis y las tasas de RR tanto en la escalada de dosis como en la fase de expansión valoradas por un comité independiente. Como objetivos secundarios se incluyeron la duración de respuesta (DDR), tasa de beneficio clínico, SLP y SG.

Entre mayo de 2016 y junio de 2020 el estudio incluyó un total de 362 pacientes. Para la parte de escalada de dosis se incluyeron un total de 77 pacientes que fueron evaluados en 6 cohortes con diferentes dosis mediante un diseño de 3+3. No se identificó la dosis máxima tolerada y se seleccionó como dosis recomendada de amivantamab endovenoso para el fase II la dosis de 1050 mg (1400 mg para pacientes  $\geq$  80 kg) administrado semanalmente durante 4 semanas y posteriormente cada 2 semanas a partir de la semana 5. Para reducir las reacciones infusionales se recomendó repartir la primera dosis del fármaco en 2 días (Figura 1).

En la parte de expansión del estudio, se evaluó esta dosis de amivantamab en 6 cohortes diferentes, incluyendo un total de 258 pacientes que recibían amivantamab hasta la progresión o toxicidad (Figura 1). Los pacientes incluidos en esta parte de expansión debían tener CPNM avanzado con enfermedad medible, mutaciones de *EGFR*, o bien mutaciones o amplificaciones de *MET*<sup>26</sup>. Específicamente la cohorte D de la parte de expansión fue la que evaluó amivantamab en 114 pacientes con CPNM avanzado y *EGFR*ins20 que habían progresado al menos un tratamiento previo de quimioterapia con platino y no habían recibido tratamientos previos con fármacos anti- *EGFR*ins20. De los 114 pacientes, 81 tenían al menos 3 valoraciones radiológicas en el momento de realizar el análisis del estudio y son los que se evaluaron para valorar la eficacia de amivantamab en esta población. Entre los 81 pacientes, la edad media era de 62 años (42-84), 59% eran mujeres, 49% de raza asiática, 53% no fumadores, 22% con metástasis cerebrales previamente tratadas y asintomáticas (el estudio no permitía la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales activas o no tratadas), y con un número medio de líneas terapéuticas previas de 2 (1-7), incluyendo: 100% quimioterapia, 46% inmunoterapia previa, y 35% ITK de *EGFR* previamente. El seguimiento medio de estos pacientes fue de 9.7 meses.

Entre los 114 pacientes con CPNM con *EGFR*ins20 tratados con amivantamab, los efectos adversos grado 3 o superior ocurrieron en un 35% de los pacientes, dando lugar a reducir el tratamiento o a discontinuarlo en un 13% y 10%, respectivamente (Figura 2). Respecto a los efectos adversos grado  $\geq$  3 relacionados con el tratamiento se dieron en 18 pacientes (16%) dando lugar a reducir la dosis o discontinuar el tratamiento en un 13% y 4% de los casos, respectivamente (el apartado 6 de este documento incluye la seguridad de forma más amplia).

Entre los 81 pacientes en los que se valoró la eficacia de amivantamab, se observó una tasa de RR del 40%, incluyendo un 4% de respuestas completas, con una tasa de beneficio clínico del 74%. La DDR fue de 11.1 meses con un 75% de respondedores en la primera valoración. La actividad antitumoral de amivantamab se observó en todos los subgrupos pre-especificados (edad, sexo, raza, estado general, tabaquismo, tratamiento previo con inmunoterapia) y en subpoblaciones post-hoc (antecedente de metástasis cerebrales, número de líneas previas de tratamiento, tratamiento previo con inhibidores de *EGFR*, Figura 3). En 63 de los 81 pacientes se obtuvo DNA tumoral circulante para poder determinar el subtipo de *EGFR*ins20, y se observó que las RR a amivantamab ocurrían con independencia de la localización de la *EGFR*ins20.

En el momento del análisis 47 pacientes habían progresado o fallecido. La SLP fue de 8.3 meses (95% IC, 6.5 a 10.9) por comité independiente, y la OS aunque todavía inmadura, fue de 22.8 meses (95% IC, 14.6 a no alcanzado).

## 5. SEGURIDAD

Entre los 114 pacientes con CPNM con *EGFR*ins20 tratados con amivantamab, los efectos adversos grado 3 o superior ocurrieron en 40 pacientes (35%), siendo los más frecuentes la hipopotasemia en seis pacientes (5%) y el rash, embolia pulmonar, diarrea y neutropenia en cuatro pacientes (4%) cada uno dando lugar a reducir el tratamiento o a discontinuarlo en un 13% y 10%, respectivamente. Igualmente un 35% de los pacientes interrumpió el tratamiento (no incluido en este porcentaje las reacciones infusionales). Hubo un 7% de muertes debidas a efectos adversos. Entre los efectos adversos más comunes ( $\geq 10\%$ ) incluyó el rash (86%, grado  $\geq 3$ : 4%), reacciones infusionales (66%, grado  $\geq 3$ : 3%), paroniquia (45%, grado  $\geq 3$ : 1%), hipoalbuminemia (27%, grado  $\geq 3$ : 3%), estomatitis (21%, grado  $\geq 3$ : 0%), edemas periféricos (18%, grado  $\geq 3$ : 0%), fatiga (18%, grado  $\geq 3$ : 2%), prurito (17%, grado  $\geq 3$ : 0%), y la enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis) en un 4%. La mayoría de las reacciones infusionales se dieron exclusivamente el día 1 del ciclo 1 (93%) o día 2 del ciclo 1 (4%). Dado el riesgo observado con la primera exposición, amivantamab se administraba a una velocidad reducida de 25 mL/h las primeras 2 horas, y se incrementada a 50 mL/h para el resto de infusión del día 1 de 350 mg. No se identificaron factores predisponentes a las reacciones infusionales. Este patrón de toxicidad fue muy similar al reportado entre los 258 pacientes incluidos en las cohortes de la parte de expansión del estudio con amivantamab (Figura 2).

Los efectos adversos grado  $\geq 3$  relacionados con el tratamiento se dieron en 18 pacientes (16%), incluyendo como los más comunes rash en 4 pacientes (4%), reacciones infusionales y neutropenia en 3 casos cada uno (3%). Las reducciones de dosis debidas a efectos adversos relacionados con el tratamiento se dieron en 15 pacientes (13%), siendo la causa más frecuente el rash en 11 pacientes (11%). Cinco pacientes (4%) discontinuaron el tratamiento por efectos adversos relacionados con el tratamiento: 2 pacientes por rash (1.8%), 2 por reacciones infusionales (1.8%) y uno por paroniquia (1%). No hubo eventos grado 5 relacionados con el tratamiento.

## 6. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Amivantamab ha sido el primer fármaco aprobado para pacientes con CPNM avanzado y *EGFR*ins20, una población con mal pronóstico y sin un tratamiento personalizado efectivo. Asimismo, amivantamab ha conseguido una puntuación de 3 según las escalas de beneficio clínico de la ESMO (ESMO-MBCS)<sup>1</sup>.

Debido a que CHRYSALIS<sup>26</sup> es un estudio de un solo brazo no aleatorizado, los controles externos pueden aportar un contexto valioso para interpretar la eficacia de amivantamab y apreciar las necesidades no satisfechas con las terapias actuales del mundo real (RW). Para ello se evaluó de forma teórica que aportaba amivantamab a partir de los datos del estudio CHRYSALIS respecto a la elección del médico como tratamiento de segunda línea en RW en pacientes con CPNM y *EGFR*ins20 a partir de 3 bases de datos americanas: ConcertAI, COTA y Flatiron<sup>27</sup>. En total se incluyeron un total de 125 pacientes de RW. En comparación con los pacientes de RW, los pacientes tratados con amivantamab tuvieron una reducción del riesgo de progresión del 53 % (Hazard Ratio, HR

0,47; 95% IC,0,34-0,65) con una mediana de SLP de 2.9 meses en RW frente a 8,3 meses con amivantamab. Del mismo modo, los pacientes tratados con amivantamab tuvieron una reducción del riesgo de muerte del 51 % (HR 0,49; 95 IC, 0,31-0,77) con una mediana de SG de 22,8 frente a 12,8 meses en comparación con controles externos.

Los resultados limitados obtenidos en los controles de RW refleja la ineficacia de los tratamientos de la vida real actualmente disponibles y destaca como tratamientos dirigidos contra las *EGFR*ins20 impactan en el pronóstico de estos pacientes.

## 7. DISCUSIÓN

Los pacientes con CPNM avanzado y *EGFR*ins20 son un grupo de pacientes con mal pronóstico comparado con pacientes con CPNCP avanzado con mutaciones comunes de *EGFR*<sup>5</sup>. Para los pacientes con CPNCP avanzado y *EGFR*ins20 la quimioterapia continua siendo el tratamiento estándar en primera línea, ya que los inhibidores no selectivos de *EGFR*ins20 tienen una eficacia muy limitada al igual que la inmunoterapia<sup>5,8,28</sup>. Esto hace que la supervivencia global de estos pacientes sea menor a 20 meses<sup>5</sup>. Cabe destacar que en vida real, los tratamientos actualmente disponibles como tratamientos de segunda línea para pacientes con CPNM avanzado y *EGFR*ins20 tienen un beneficio muy limitado con unas RR del 16%, SLP menor a 3 meses y SG de alrededor de 1 año<sup>27,29</sup>.

En el presente estudio CHRYSALIS en 81 pacientes con CPNM avanzado y *EGFR*ins20 previamente tratados con al menos una línea de quimioterapia, amivantamab ha conseguido unas RR del 40% evaluadas por un comité independiente, y con una DDR de 11.1 meses y SLP de 8.3 meses<sup>26</sup>. En este sentido, comparado con vida real, amivantamab ha demostrado reducir el riesgo de muerte y progresión respecto a los tratamientos de la vida real actualmente disponibles en pacientes previamente tratados con quimioterapia con platinos<sup>27</sup>. Además el perfil de seguridad de amivantamab fue consistente con toxicidades esperadas dado su capacidad de inhibir *EGFR* y *MET*. Aunque las reacciones infusionales se observaron con frecuencia, éstas fueron en la mayoría de los casos de bajo grado, principalmente limitadas a la primera infusión, y rara vez se observaron con dosis adicionales del fármaco. Además se mitigó el riesgo de reacciones infusionales dividiendo la primera dosis en dos días y mediante la administración de premedicación profiláctica (esteroides, paracetamol y antihistamínicos) y reduciendo la velocidad de infusión inicial. La incidencia de toxicidad severa y toxicidad relacionada con las interrupciones del tratamiento fueron bajas (16% de efectos adversos grade  $\geq 3$  relacionados con el tratamiento, 13% de reducciones de dosis y 4% de discontinuaciones)<sup>26</sup>.

Las limitaciones del estudio CHRYSALIS son que se trata de un estudio en fase temprana sin brazo control por lo que la interpretación de los resultados debe ser realizada mediante comparación histórica, o a través del uso de evidencia del mundo real. Además se presenta los resultados de un subconjunto de todos los pacientes con CPNM y *EGFR*ins20. Sin embargo, este subconjunto es representativo de una población sin tratamiento estándar y con un seguimiento adecuado que permite la valoración del fármaco por las agencias regulatorias.

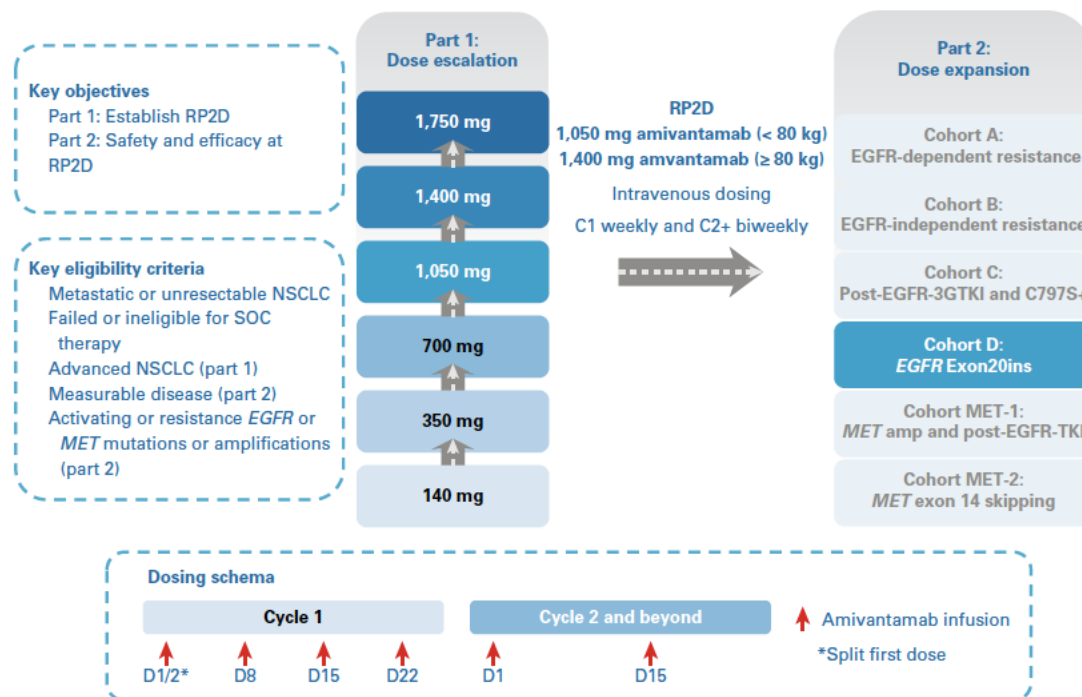
Basándose en la eficacia y el perfil de seguridad de amivantamab tanto la FDA y la EMA han aprobado amivantamab para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado y *EGFR*ins20 cuya enfermedad progresó durante o después del tratamiento con quimioterapia basada en platinos. Destacar, que el estudio PAPILLON (NCT04538664) está valorando la eficacia de amivantamab combinado con quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM avanzado y *EGFR*ins20

Amivantamab se posiciona como el primer fármaco aprobado en Europa para la población de pacientes con CPNM avanzado y *EGFR*ins20. Dos inhibidores orales de *EGFR*ins20 han mostrado resultados recientemente como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPNM y *EGFR*ins20: poziotinib<sup>21</sup>, y mobocertinib<sup>22</sup>. En 115 pacientes, poziotinib a 16 mg/día<sup>21</sup> obtuvo unas RR del 14.8% con una SLP de 4.2 meses, con un a tasa de diarrea, rash y mucositis grado  $\geq 3$  relacionados con el tratamiento del 26%, 29% y 10%, respectivamente. Mobocertinib<sup>22</sup> en 114 pacientes obtuvo unas RR del 28% y una SLP de 7.3 meses, pero las toxicidades grado  $\geq 3$  relacionadas con el tratamiento ocurrieron en el 47% de los pacientes. La FDA, pero no la EMA ha aprobado mobocertinib como tratamiento de segunda línea en esta población.

## 8. CONCLUSIÓN

Dada la eficacia y el perfil de seguridad, amivantamab debería valorarse como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPNM avanzado y *EGFR*ins20, una población huérfana de tratamiento dirigido específico hasta el momento actual y con mal pronóstico.

**Figura 1.** Esquema del estudio fase I CHRYSALIS con la parte de escalada de dosis y línea parte de expansión de dosis<sup>26</sup>.



**Figura 2.** Incidencia de efectos adversos grado  $\geq 3$  y perfil de toxicidad de amivantamab entre los 114 pacientes con CPNM con *EGFR*ins20 y en los 258 pacientes en las diferentes cohortes de la parte de expansión del estudio.

Event	Safety Population (n = 114), No. (%)	Patients Treated at the RP2D (n = 258), No. (%)
Any AE	113 (99)	257 (100)
Grade $\geq 3$ AE	40 (35)	101 (39)
Serious AE	34 (30)	79 (31)
AE leading to death	8 (7)	13 (5)
AE leading to discontinuation	11 (10)	17 (7)
AE leading to dose reduction	15 (13)	26 (10)
AE leading to dose interruption <sup>a</sup>	40 (35)	88 (34)

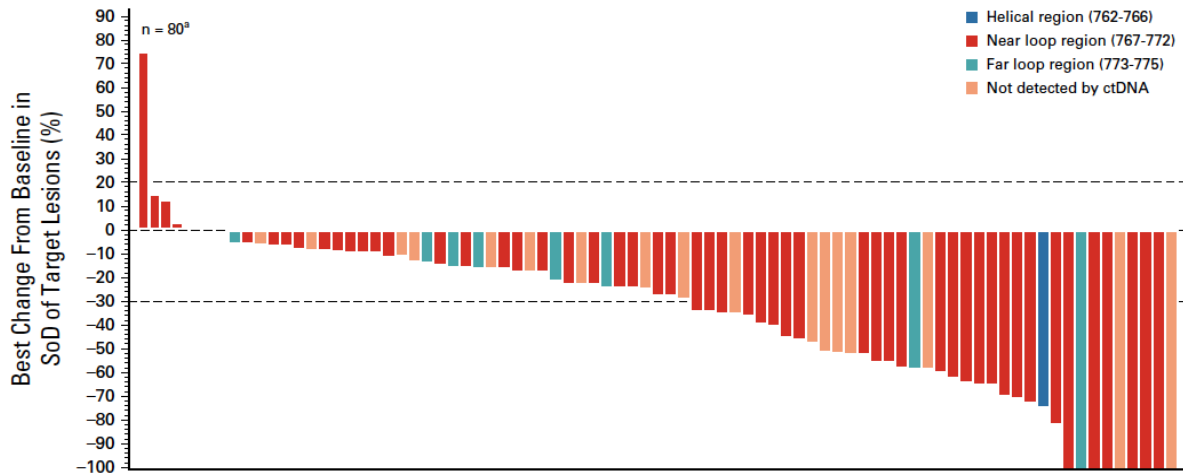
Most Common AE ( $\geq 10\%$ )	Safety Population (n = 114), No. (%)				Patients Treated at the RP2D (n = 258), No. (%)			
	Total, No. (%)	Grade 1, No. (%)	Grade 2, No. (%)	Grade $\geq 3$ , No. (%)	Total, No. (%)	Grade 1, No. (%)	Grade 2, No. (%)	Grade $\geq 3$ , No. (%)
Rash <sup>b</sup>	98 (86)	43 (38)	51 (45)	4 (4)	202 (78)	101 (39)	94 (36)	7 (3)
Infusion-related reaction	75 (66)	9 (8)	63 (55)	3 (3)	167 (65)	21 (8)	140 (54)	6 (2)
Paronychia	51 (45)	28 (25)	22 (19)	1 (1)	104 (40)	50 (19)	51 (20)	3 (1)
Hypoalbuminemia	31 (27)	6 (5)	22 (19)	3 (3)	63 (24)	21 (8)	38 (15)	4 (2)
Constipation	27 (24)	18 (16)	9 (8)	0	58 (23)	36 (14)	22 (9)	0
Nausea	22 (19)	17 (15)	5 (4)	0	55 (21)	40 (16)	14 (5)	1 (0.4)
Dyspnea	22 (19)	12 (11)	8 (7)	2 (2)	52 (20)	28 (11)	13 (5)	11 (4)
Stomatitis	24 (21)	11 (10)	13 (11)	0	50 (19)	33 (13)	17 (7)	0
Peripheral edema	21 (18)	20 (18)	1 (1)	0	50 (19)	43 (17)	5 (2)	2 (1)
Pruritus	19 (17)	11 (10)	8 (7)	0	49 (19)	40 (16)	9 (4)	0
Fatigue	21 (18)	15 (13)	4 (4)	2 (2)	47 (18)	29 (11)	16 (6)	2 (1)
Cough	16 (14)	11 (10)	5 (4)	0	40 (16)	25 (10)	15 (6)	0
Decreased appetite	16 (14)	7 (6)	9 (8)	0	39 (15)	23 (9)	16 (6)	0
Dry skin	18 (16)	18 (16)	0	0	33 (13)	32 (12)	1 (0.4)	0
Increased alanine aminotransferase	17 (15)	15 (13)	1 (1)	1 (1)	30 (12)	22 (9)	5 (2)	3 (1)
Vomiting	12 (11)	10 (9)	2 (2)	0	29 (11)	22 (9)	6 (2)	1 (0.4)
Myalgia	14 (12)	12 (11)	2 (2)	0	28 (11)	23 (9)	5 (2)	0
Dizziness	9 (8)	8 (7)	0	1 (1)	28 (11)	24 (9)	3 (1)	1 (0.4)
Headache	8 (7)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	28 (11)	17 (7)	8 (3)	3 (1)
Increased blood alkaline phosphatase	10 (9)	8 (7)	1 (1)	1 (1)	28 (11)	22 (9)	4 (2)	2 (1)
Diarrhea	14 (12)	8 (7)	2 (2)	4 (4)	27 (11)	16 (6)	6 (2)	5 (2)
Back pain	12 (11)	6 (5)	6 (5)	0	26 (10)	13 (5)	11 (4)	2 (1)
Pyrexia	15 (13)	12 (11)	3 (3)	0	26 (10)	21 (8)	5 (2)	0
Hypokalemia	12 (11)	5 (4)	1 (1)	6 (5)	21 (8)	11 (4)	3 (1)	7 (3)

Abbreviations: AE, adverse event; RP2D, recommended phase II dose.

<sup>a</sup>Excludes infusion-related reactions.

<sup>b</sup>Rash is defined by acne, dermatitis, dermatitis acneiform, erythema, erythema multiform, folliculitis, macule, perineal rash, pustule, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, skin exfoliation, skin lesion, and toxic epidermal necrolysis.

**Figura 3.** Waterflot-plot de las respuestas de amivantamb por revisión independiente y análisis de las respuestas en subgrupos pre-especificados y post-hoc



Parameter	ORR (%)	No./Total No.	ORR, % (95% CI)
<b>Overall</b>		32/81	40 (29 to 51)
<b>Age, years</b>			
< 65		21/48	44 (30 to 59)
≥ 65		11/33	33 (18 to 52)
<b>Sex</b>			
Male		15/33	46 (28 to 64)
Female		17/48	35 (22 to 51)
<b>Race<sup>b</sup></b>			
Asian		17/40	43 (27 to 59)
Non-Asian		14/32	44 (26 to 62)
<b>Baseline ECOG PS</b>			
0		14/26	54 (33 to 73)
≥ 1		18/55	33 (21 to 47)
<b>Previous lines of therapy</b>			
1		10/31	32 (17 to 51)
2		7/24	29 (13 to 51)
≥ 3		15/26	58 (37 to 77)
<b>History of smoking</b>			
Yes		13/38	34 (20 to 51)
No		19/43	44 (29 to 60)
<b>History of brain metastases</b>			
Yes		7/18	39 (17 to 64)
No		25/63	40 (28 to 53)
<b>Previous immunotherapy</b>			
Yes		17/37	46 (30 to 63)
No		15/44	34 (21 to 50)
<b>Previous EGFR TKI</b>			
Yes		10/20	50 (27 to 73)
No		22/61	36 (24 to 49)



## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs\\_score\\_cards\\_form%5Btested-agent%5D=Amivantamab+](https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Amivantamab+).
2. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, et al. Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1560-1568. doi:10.1016/j.jtho.2018.06.019
3. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *J Thorac Oncol*. 2013;8(2):179-184. doi:10.1097/JTO.0b013e3182779d18
4. Chouaid C, Filleron T, Debievre D, et al. A Real-World Study of Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion: Clinical Characteristics and Outcomes. *Target Oncol*. 2021;16(6):801-811. doi:10.1007/s11523-021-00848-9
5. Burnett H, Emich H, Carroll C, Stapleton N, Mahadevia P, Li T. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247620. doi:10.1371/journal.pone.0247620
6. Choudhury NJ, Schoenfeld AJ, Flynn J, et al. Response to Standard Therapies and Comprehensive Genomic Analysis for Patients with Lung Adenocarcinoma with EGFR Exon 20 Insertions. *Clin Cancer Res*. 2021;27(10):2920-2927. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4650
7. Lin HM, Yin Y, Crossland V, Wu Y, Ou SHI. EGFR Testing Patterns and Detection of EGFR Exon 20 Insertions in the United States. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(3):100285. doi:10.1016/j.jtocrr.2022.100285
8. Robichaux JP, Le X, Vijayan RSK, et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. *Nature*. 2021;597(7878):732-737. doi:10.1038/s41586-021-03898-1
9. Ou S, Hong J, Lin H, et al. Distribution and Detectability of EGFR Exon 20 Insertion Variants in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(10):S928-S929. doi:10.1016/j.jtho.2021.08.182
10. Viteri S, Bauml JM, Bazhenova L, et al. Real-world frequency of non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion (Exon20ins) mutations by site of insertion. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(4):S699. doi:10.1016/S1556-0864(21)01843-8
11. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
12. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
13. Negrao MV, Reuben A, Robichaux JP, et al. Association of EGFR and HER-2 exon 20 mutations with distinct patterns of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *JCO*. 2018;36(15\_suppl):9052-9052. doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.9052
14. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, et al. Comparative clinical outcomes for

- patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2021;162:154-161. doi:10.1016/j.lungcan.2021.10.020
15. Yang G, Li J, Xu H, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients: Molecular heterogeneity and treatment outcome from nationwide real-world study. *Lung Cancer*. 2020;145:186-194. doi:10.1016/j.lungcan.2020.03.014
  16. Wu JY, Yu CJ, Shih JY. Effectiveness of Treatments for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Exon 20 Insertion Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(6):e620-e630. doi:10.1016/j.clcc.2019.06.018
  17. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-1426. doi:10.1016/S0140-6736(16)00004-0
  18. Singal G, Miller PG, Agarwala V, et al. Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic Database. *JAMA*. 2019;321(14):1391-1399. doi:10.1001/jama.2019.3241
  19. Piotrowska Z, Wang Y, Sequist LV, Ramalingam SS. ECOG-ACRIN 5162: A phase II study of osimertinib 160 mg in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *JCO*. 2020;38(15\_suppl):9513-9513. doi:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9513
  20. Zwierenga F, van Veggel BAMH, Hendriks LEL, et al. High dose osimertinib in patients with advanced stage EGFR exon 20 mutation-positive NSCLC: Results from a phase II multicenter study, POSITION20. *Annals of Oncology*. 2021;32:S966. doi:10.1016/j.annonc.2021.08.1819
  21. Cornelissen R, Garassino MC, Le X, et al. Updated Efficacy, Safety and Dosing Management of Poziotinib in Previously Treated EGFR and HER2 Exon 20 NSCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S173-S174. doi:10.1016/j.jtho.2021.01.249
  22. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):e214761. doi:10.1001/jamaoncol.2021.4761
  23. Moores SL, Chiu ML, Bushey BS, et al. A Novel Bispecific Antibody Targeting EGFR and cMet Is Effective against EGFR Inhibitor-Resistant Lung Tumors. *Cancer Res*. 2016;76(13):3942-3953. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-2833
  24. Vijayaraghavan S, Lipfert L, Chevalier K, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an Fc Enhanced EGFR/cMet Bispecific Antibody, Induces Receptor Downmodulation and Antitumor Activity by Monocyte/Macrophage Trophocytosis. *Mol Cancer Ther*. 2020;19(10):2044-2056. doi:10.1158/1535-7163.MCT-20-0071
  25. Yun J, Lee SH, Kim SY, et al. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC. *Cancer Discov*. 2020;10(8):1194-1209. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0116
  26. Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3391-3402. doi:10.1200/JCO.21.00662
  27. Minchom AR, Girard N, Bazhenova L, et al. Amivantamab compared with real-world therapies in patients with NSCLC with EGFR Exon 20 insertion mutations who have progressed after platinum doublet chemotherapy. *JCO*. 2021;39(15\_suppl):9052-9052. doi:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.9052
  28. Hastings K, Yu HA, Wei W, et al. EGFR mutation subtypes and response to

immune checkpoint blockade treatment in non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1311-1320. doi:10.1093/annonc/mdz141

29. Horn L, Lin HM, Padda SK, et al. Indirect comparison of TAK-788 vs real-world data outcomes in refractory non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR exon 20 insertions. *JCO*. 2020;38(15\_suppl):9580-9580. doi:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9580

## **10. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

**Consultant / advisory role:** Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Sanofi, Janssen, Takeda, Ose-Immunotherapeutics, MSD, BMS, Pfizer.

**Talk in a company's organized public event:** MSD, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Roche.