

1. TÍTULO

Informe de evaluación de lazertinib en combinación con amivantamab para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) avanzado con deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

Amivantamab (Rybrevant) está indicado (1):

- en combinación con lazertinib (Lazcluze) para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CNMP avanzado con deleciones en el exón 19 del *EGFR* o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del *EGFR* tras el fracaso de un tratamiento previo con un inhibidor tirosina quinasa (ITK) del *EGFR*.
- en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de la inserción en el exón 20 de *EGFR*.
- en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado con mutaciones activadoras de la inserción en el exón 20 de *EGFR* tras el fracaso de un tratamiento de quimioterapia basada en platino.

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 el mismo día. Los pacientes deben recibir tratamiento con lazertinib hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de amivantamab intravenoso es de 1050 mg y 1400 mg para pacientes con peso corporal menor y ≥ 80 Kg, respectivamente. 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 intolerancia y/o progresión de la enfermedad.

Amivantamab está aprobado por la Administración norteamericana de Alimentos y Medicamentos (FDA) en combinación con lazertinib desde el 19 de agosto de 2024 (2).

En relación con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), su Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó esta misma recomendación con fecha del 21 de enero de 2025 (3).

La combinación de amivantamab con lazertinib obtiene una puntuación de 4 en la escala de magnitud de beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO MCBS), lo que representa un beneficio clínico relevante o sustancial (4).

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Diciembre de 2025.

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) supone un importante problema de salud a nivel mundial. Según las cifras estimadas por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) para 2025, 34.506 nuevos casos de CP serán diagnosticados en España: 22.442 en hombres y 11.064 en mujeres. En este informe se recoge también la mortalidad correspondiente a esta enfermedad en 2023 (22.827 personas), situando al CP como la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos de forma mantenida (5).

La edad media al diagnóstico del CP oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. El tabaco continúa siendo su principal causa (71%): no obstante, se estima que un 25% de los casos se diagnostican en personas que nunca han fumado.

El CP se clasifica en función de su histología en dos grandes grupos: el carcinoma microcítico de pulmón o de células pequeñas (15-20%) y el CNMP (80-85%). Dentro del CNMP, se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo el más frecuente en la actualidad el adenocarcinoma (37-47%), caracterización esencial por su valor pronóstico e implicaciones terapéuticas.

Más de dos tercios de los pacientes con CNMP son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad, con una supervivencia estimada a los

5 años variable según el subtipo histológico y la caracterización molecular del tumor, de entre el 18-32% (CNMP sin alteración genómica tratable) hasta el 31-60% (CNMP con alteración genómica tratable) (6).

De acuerdo al consenso SEOM-SEAP, nueve alteraciones genómicas (*EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF*, *NTRK*, *MET*_{ex14}, *RET*, *KRAS*, *PD-L1*) son esenciales en el diagnóstico basal del CNMP subtipo adenocarcinoma y escamoso de pacientes jóvenes (< 50 años) y/o no fumadores (7).

La mutación de *EGFR* está presente en el 18% de los pacientes con CNMP en España de acuerdo a las cifras del registro del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) (8). Esta mutación predomina en pacientes con edad ≥65 años, sexo femenino, no fumadores e histología de adenocarcinoma, con una incidencia acumulada de afectación metastásica del sistema nervioso central (SNC) entre el 25-40%, lo que conlleva un pronóstico sombrío (9). Las mutaciones de *EGFR* más frecuentes son las deleciones puntuales del exón 19 (Del19) y las mutaciones puntuales del exón 21 (L858R), que representan el 85-90%. Las inserciones del exón 20 de *EGFR* están presentes en menos del 12% de esta población, lo que constituye entre el 0,7-2% de todos los pacientes con CNMP (10).

El estándar de tratamiento actual para el CNMP en estadio avanzado con mutaciones de *EGFR* (Del19 y/o L858R) en primera línea ha sido osimertinib, ITK de 3ª generación que demostró un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) frente a los ITK *EGFR* de 1ª generación (gefitinib o erlotinib) en el ensayo clínico de fase III FLAURA (11,12), con una magnitud de beneficio de 18.9 versus 10.2 meses (HR=0.46) y 38.6 versus 31.8 meses (HR=0.80), respectivamente.

A pesar de estos resultados, la mayoría de los pacientes tratados con osimertinib progresa, siendo los principales mecanismos de resistencia conocidos las amplificaciones de *MET* y otras mutaciones de *EGFR* (13). En este escenario, las guías recomiendan como tratamiento de elección recomendación la quimioterapia basada en doblete de platino +/- amivantamab o bevacizumab/atezolizumab (14), con una supervivencia estimada a los 2 y 5 años del 58% y 18%, respectivamente, y con una probabilidad del 33% de que los pacientes no reciban esta segunda línea de tratamiento (15).

Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevas estrategias de tratamiento que mejoren estos resultados, representando el racional del ensayo clínico MARIPOSA (16,17), que evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de amivantamab y lazertinib frente a osimertinib como tratamiento de primera línea de pacientes con mutación de *EGFR*.

Lazertinib es un ITK irreversible de *EGFR* de 3ª generación que inhibe de forma selectiva tanto a las mutaciones activadoras de *EGFR* (Del19 y/o L858R) como a la mutación de resistencia T790M, teniendo menor actividad frente a la porción wild-type del receptor y con capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica

(18). En el ensayo clínico de fase III LASER301, lazertinib demostró un beneficio en PFS frente a gefitinib (19).

Amivantamab es un anticuerpo humanizado IgG1 biespecífico de los receptores *EGFR* y *MET* con actividad inmunodirigida mediada por linfocitos citolíticos naturales y macrófagos que se dirige a los tumores portadores de mutaciones comunes de *EGFR* (Del19 y L858R), así como a la inserción del exón 20 del mismo (20).

La combinación de amivantamab + lazertinib ha sido evaluada en pacientes con CNMP *EGFR* mutado en progresión a Osimertinib (21), demostrando actividad clínica independientemente del mecanismo de resistencia (alteraciones de *MET* y/o mutaciones secundarias de *EGFR*). Asimismo, la combinación se ha testado en primera línea de pacientes con CNMP *EGFR* mutado, con un 51% de SLP y un 85% de SG a los 3 años (22).

5. EFICACIA

El ensayo clínico MARIPOSA (16,17) es un estudio de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico, que evaluó la eficacia y seguridad de amivantamab en combinación con lazertinib frente a osimertinib como primera línea de pacientes con CNMP avanzado portadores de las mutaciones activadoras de *EGFR* (Del19 y/o L858R).

Se incluyeron 1074 pacientes con una aleatorización 2:2:1 a recibir amivantamab+lazertinib (n=429, brazo A), osimertinib (n=429, brazo B) y lazertinib (n=216, brazo C). El brazo de lazertinib en monoterapia se incluyó como requisito regulatorio para valorar la contribución de amivantamab a la actividad de la combinación.

El tratamiento de los pacientes del brazo A consistió en lazertinib oral diario a la dosis de 240 mg + amivantamab 1050 mg intravenoso (1400 mg si peso \geq 80 Kg) los días 1 y 2 (la primera dosis de amivantamab se dividió en 350 mg el día 1 y 700 ó 1050 mg, según el peso, el día 2), 8, 15 y 22 el primer ciclo y cada 2 semanas en ciclos posteriores. En el brazo B y C los pacientes se trataron con osimertinib y lazertinib a la dosis oral de 80 mg y 240 mg diarios, respectivamente (Figura 1).

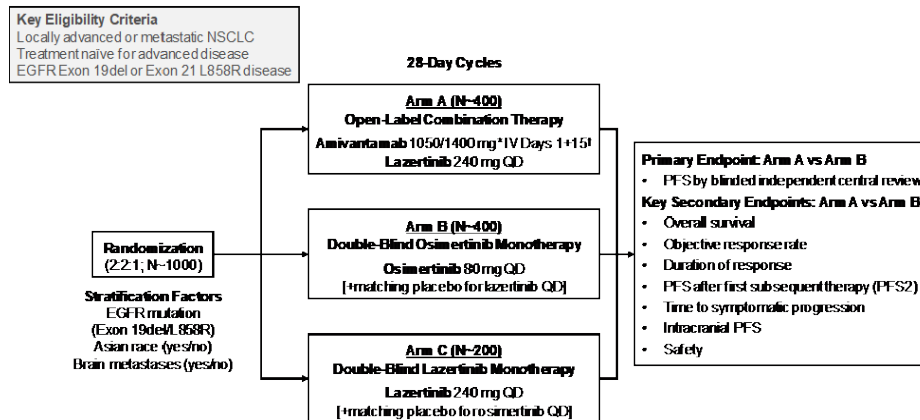


Figura 1: Diseño del estudio MARIPOSA

La mediana de edad fue de 63 años. El 61.6% de los pacientes fueron mujeres, con un 58.6% de asiáticos frente al 38% de raza blanca. Todos los pacientes incluidos tenían ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ó 1. En relación con el tipo de mutación, el 60.1% eran Del19 y el 39.3% L858R. El 97.2% de los tumores eran adenocarcinomas en estadio IV. 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. En el momento de la aleatorización, un 41.1% de los pacientes tenían metástasis cerebrales.

La estratificación de pacientes se realizó según el tipo de mutación (Del19 versus L858R), raza (asiático versus no) y presencia o ausencia de metástasis cerebrales. Se cegó el tratamiento de los brazos B y C: no pudo hacerse en el brazo A debido a la diferente vía de administración.

El objetivo principal del estudio del ensayo clínico fue evaluar la eficacia de la combinación de amivantamab y lazertinib frente a osimertinib, medido mediante la SLP determinada por un comité central independiente ciego y definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte. Tras una mediana de seguimiento de 22 meses, la mediana de SLP fue de 23.72 meses en el brazo de amivantamab + lazertinib frente a 16.59 meses y 18.46 meses para el brazo de osimertinib (HR=0.70, p=0,0002) y lazertinib (HR=0.72, p=0,0046), respectivamente (Figura 2). El beneficio del tratamiento del brazo A fue consistente para todos los subgrupos, incluyendo los predefinidos como criterios de estratificación.

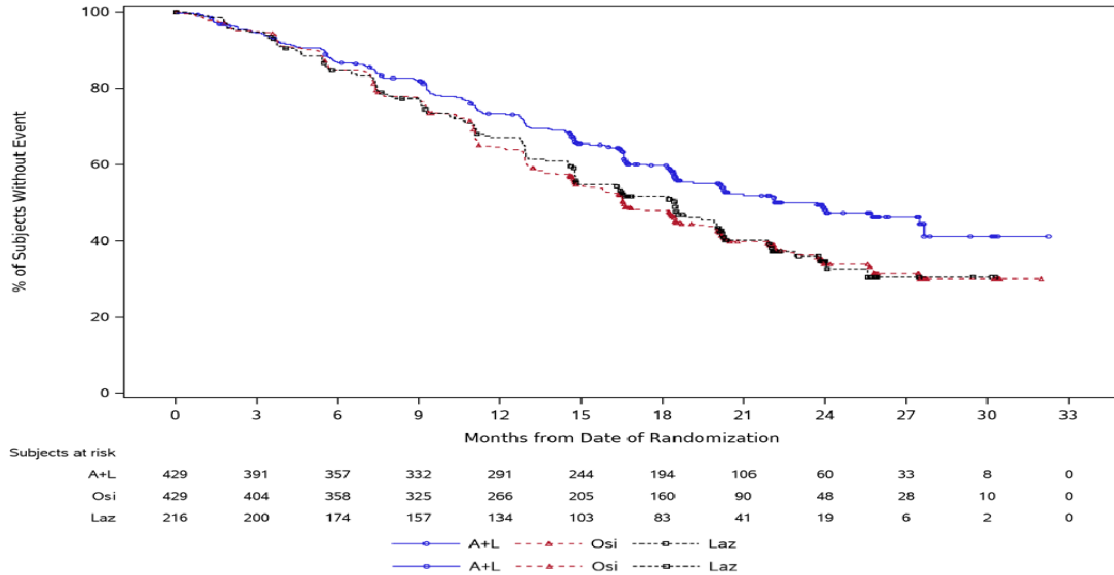


Figura 2: Curva Kaplan-Meier de SLP.

La presencia de metástasis hepáticas y cerebrales, la existencia de comutación de *TP53* con las mutaciones activadoras de *EGFR* y/o la detección a nivel basal y durante el tratamiento de DNA tumoral circulante (ctDNA) son características presentes en la mayoría de los pacientes con CNMP *EGFR* mutados y confieren un peor pronóstico al tratamiento con *EGFR* TKI (23). En el estudio MARIPOSA, un 16% de los pacientes presentó afectación metastásica hepática, un 41% enfermedad cerebral, un 54% comutación *TP53* (detectada en sangre periférica mediante next-generation sequencing-NGS con Guardant360 CDx) y un 85% ctDNA detectable basal. Amivantamab + lazertinib demostró un beneficio en SLP para todos estos subgrupos frente a Osimertinib (Tabla 1).

	Metástasis hepáticas (N=136)	Metástasis cerebrales (N=205)	Comutaciones <i>TP53</i> (N=293)	ctDNA basal detectable (N=471)
Amivantamab + Lazertinib	18.2 m	18.3 m	18.2 m	20.3 m
Osimertinib	11 m	13 m	12.9 m	14.8 m
SLP HR (p<0,05)	HR=0.58 (p=0,017)	HR=0.69 (p=0,010)	HR=0.65 (p=0,003)	HR=0.68 (p=0,002)

Tabla 1: SLP en subgrupos de alto riesgo del ensayo clínico MARIPOSA.

Como objetivos secundarios se analizaron la SG, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa; la tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa o parcial evaluada por un comité central independiente; la duración de la respuesta (DoR), definida como el tiempo desde la primera respuesta hasta el tiempo de progresión o muerte; la SLP tras la primera terapia subsecuente, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la segunda progresión objetiva, después del inicio de la terapia posterior; el tiempo hasta la progresión sintomática, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas relacionados con el CNMP evaluado por el investigador y que requirieron una intervención de tratamiento; y la SLP intracraneal (SLPic), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad intracraneal o muerte. También se evaluaron como objetivos secundarios la seguridad y tolerabilidad de la combinación de amivantamab + lazertinib.

El análisis preplanificado de SG, tras una mediana de seguimiento de 37.8 meses, demostró un beneficio estadísticamente significativo ($HR=0.75$, $p=0,005$) a favor de amivantamab + lazertinib (mediana no alcanzada) versus osimertinib (36.7 meses), con un 60% de pacientes vivos a los 3 años en el brazo A frente al 51% del brazo B (Figura 3). Una proporción de pacientes similar (74% versus 76%) recibieron tratamiento a la progresión, siendo la opción más frecuente en ambos brazos la quimioterapia basada en doblete de platino.

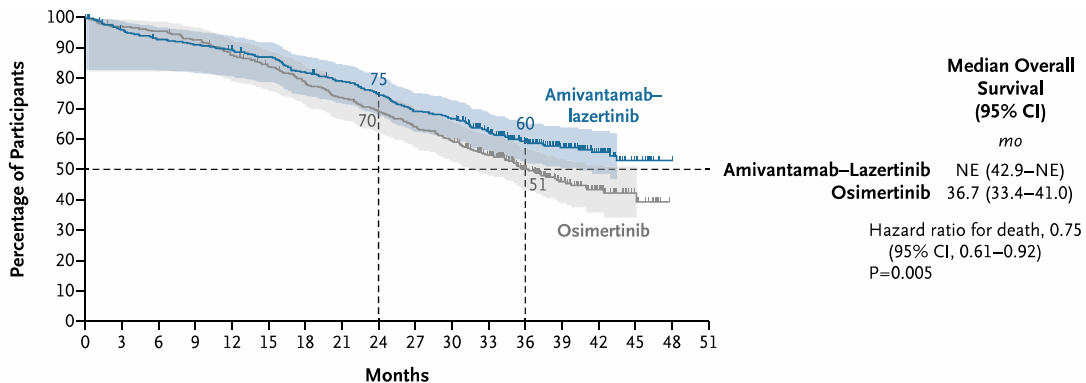


Figura 3: Curva Kaplan-Meier de SG.

La TRO confirmada por un comité independiente fue del 80.2% para amivantamab + lazertinib frente al 76.6% para osimertinib (odds ratio=1,25) y 76.2% para lazertinib (odds ratio=1,27).

La DoR fue de 25.76 meses para el brazo A versus 16.76 y 16.56 meses para los brazos B y C, respectivamente.

La mediana de duración de respuesta tras la primera terapia posterior fue de 30.42 meses en el brazo de amivantamab + lazertinib, frente a no alcanzada y 28.94 meses para los brazos de monoterapia con osimertinib y lazertinib.

El tiempo hasta la progresión sintomática resultó de 43.6 meses en el brazo A versus 29.31 meses para el brazo B, con una diferencia estadísticamente significativa entre la estrategia de combinación frente a osimertinib (HR=0.69).

Todos los pacientes incluidos en el estudio MARIPOSA se evaluaron de forma basal con RM cerebral, repitiendo el estudio cada 8+/-1 semanas durante los primeros 30 meses y tras ello, cada 12+/-1 ó 24+/-1 semanas en pacientes con o sin metástasis cerebrales basales.

Como último objetivo secundario, la SLPic fue de 25.4 meses en pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales en el brazo de amivantamab + lazertinib, de 22.2 meses para osimertinib y de 20.30 meses para lazertinib en monoterapia, sin alcanzarse una diferencia estadísticamente significativa entre los brazos A y B (HR=0.79).

	Amivantamab + Lazertinib (Brazo A)	Osimertinib (Brazo B)	Lazertinib (Brazo C)
TRO (%)	80.2	76.6	76.2
DoR (meses)	25.76	16.76	16.56
DoR tras la primera terapia posterior (meses)	30.42	NR	28.94
Tiempo hasta la progresión sintomática (meses)	43.6	29.31	NR
SLPic (meses)	25.4	22.2	20.30

Tabla 2: Resultados de los objetivos secundarios del estudio MARIPOSA

Entre los objetivos exploratorios, se midió la TRO intracraneal, que fue del 76,7% en el brazo de amivantamab + lazertnib frente al 76,5% y 74,2% para osimertinib y lazertinib, respectivamente. La mediana de duración de respuesta intracraneal en

pacientes con enfermedad intracraneal de inicio no se alcanzó para los brazos A y B de tratamiento, resultando de 20.27 meses en el brazo de lazertinib en monoterapia.

6. SEGURIDAD

En el ensayo clínico MARIPOSA (16,17), el 100% de los pacientes tratados con amivantamab + lazertinib sufrió un evento adverso (EA) y en el 98.3% estuvo relacionado con el tratamiento, mientras que en el brazo de osimertinib, el 99.3% de los pacientes sufrió un EA y en el 88.3% estuvo relacionado con el tratamiento. Los EA más frecuentes en el brazo de amivantamab + lazertinib fueron las enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo (91%), infecciones e infestaciones (86.9%) y trastornos gastrointestinales (77.4%).

El 75.1% de los pacientes tratados con amivantamab + lazertinib tuvo un EA grado ≥ 3 , 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% estaban relacionados con el tratamiento, respectivamente. Los EA severos 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%) 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%), neumonía (4%), COVID-19 (2.4%), reacción relacionada con la infusión (2.1%) y trombosis venosa profunda (2.9%).

La tasa de reducción de dosis resultó del 59.4% para el brazo de amivantamab + lazertinib frente al 5.4% para los pacientes tratados con osimertinib. En lo que respecta a las interrupciones del tratamiento, la diferencia fue del 83.1% en el grupo del tratamiento de combinación frente al 38.6% con osimertinib. Los EA que produjeron la discontinuación del tratamiento en el 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%).

Finalmente, los EAs relacionados con el tratamiento que produjeron la muerte ocurrieron en el 1% 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.

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib
EAs \geq grado 3 (%)	75.1	42.8
Reducción dosis (%)	59.4	5.4
Interrupción tratamiento (%)	83.1	38.6
Discontinuación tratamiento (%)	34.9	13.6
EAs relacionados con muerte (%)	1	0,5

Tabla 3: Diferencias de toxicidad entre amivantamab + lazertinib y osimertinib.

Un análisis descriptivo del estudio MARIPOSA demostró que la mayoría de interrupciones del tratamiento ocurrieron durante los primeros cuatro meses del tratamiento con amivantamab + lazertinib y que éste no impactó en una reducción en la SLP de los pacientes (24).

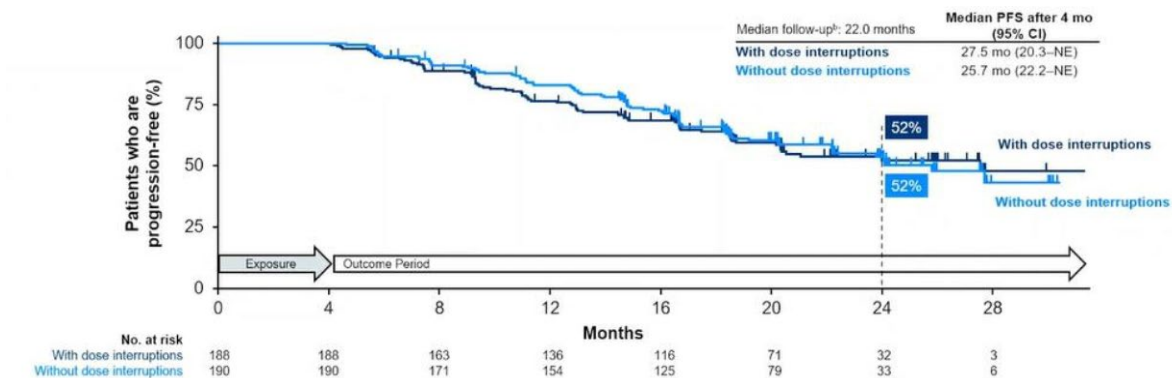


Figura 4: Asociación entre la interrupción de dosis y la SLP

En relación con las EAs de especial interés (EAEI), destacaron las reacciones infusionales en el 63% de los casos (6% grado \geq 3), los eventos tromboembólicos en el 62% (8% grado \geq 3) y la toxicidad cutánea secundaria a la inhibición de *EGFR*, a modo de paroniquias (68,4%, 11% grado \geq 3), rash (61.8%, 15% grado \geq 3) y dermatitis acneiforme (29%, 8% grado \geq 3).

La incidencia de eventos tromboembólicos fue del 37.3% de los pacientes tratados con amivantamab + lazertinib. En el 2.9% de los pacientes conllevaron su discontinuación, en el 11.2% se interrumpió el tratamiento y en el 1.2% se redujo la dosis.

La mayoría de los EAEI se observan también en los primeros 4 meses de tratamiento con amivantamab + lazertinib, disminuyendo su incidencia progresivamente en el tiempo, lo que ha conducido al desarrollo de estrategias de prevención para reducir su aparición.

El ensayo clínico COCOON (25) analizó si el uso de un cuidado dermatológico profiláctico exhaustivo (basado en antibioterapia tópica-clindamicina 1%- y oral-doxiciclina o minociclina, crema hidratante a base de ceramidas y lavados ungüales con clorhexidina 4%) en comparación con el manejo estándar del cuidado de la piel de forma reactiva ante la aparición de toxicidad, reducía la incidencia de EA dermatológicos de grado ≥ 2 en la semana 12 tras el inicio de amivantamab + lazertinib, observándose una reducción del 75% al 42% (odds ratio=0.24, $p < 0,0001$) (Figura 5)

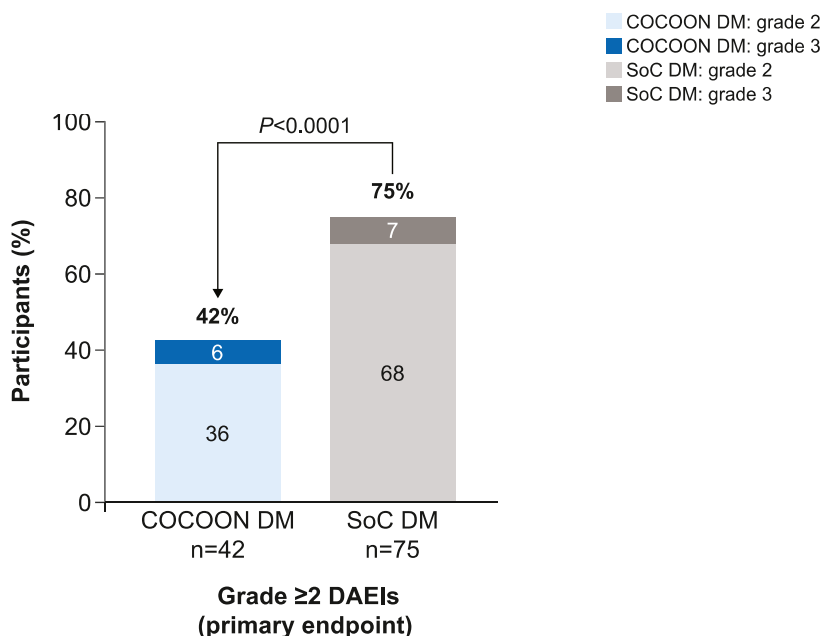


Figura 5: Reducción de toxicidad dermatológica tras profilaxis COCOON.

El ensayo clínico de fase II SKIPPiir (26) evaluó la eficacia de la administración de 8 mg de dexametasona cada 12 horas en los dos días previos a la infusión de amivantamab más 8 mg en el día del tratamiento como profilaxis de las reacciones

infusionales, demostrando una eficacia de la intervención con una reducción del riesgo de las mismas del 67,4% al 22,5%.

De la misma forma, el estudio PALOMA-3 (27) demostró una reducción de reacciones infusionales del 66% frente al 13% entre la administración intravenosa y la formulación subcutánea de amivantamab, sin que se advirtieran diferencias en TRO, SLP y SG entre las dos vías de administración.

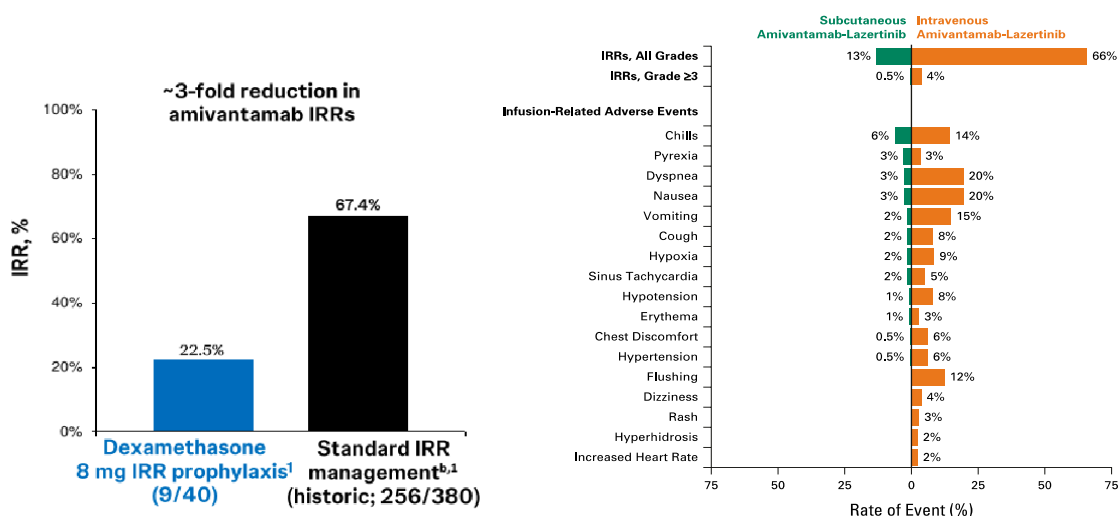


Figura 6: Diferencias de reacciones infusionales en los estudios SKIPPir y PALOMA-3.

En relación con los EA tromboembólicos, el uso de tratamiento anticoagulante durante los primeros 4 meses de tratamiento con amivantamab + lazertinib redujo su incidencia del 37,3% al 11,7%, siendo sólo el 1,2% de grado 3-4. Asimismo, en el estudio PALOMA-3 se demostró que la combinación del tratamiento anticoagulante con amivantamab subcutáneo redujo este riesgo del 12% al 7% frente a la misma combinación pero con amivantamab intravenoso.

De forma global, y a pesar del aumento de toxicidad de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib, en el estudio MARIPOSA no se observaron diferencias en la calidad de vida de los pacientes, medida a través de las escalas EORTC-QLQ-C30 y NSCLC-SAQ (28). La administración subcutánea de amivantamab fue la opción preferida para los pacientes en el 85% de los casos frente al 35% de la administración intravenosa ($p < 0,001$).

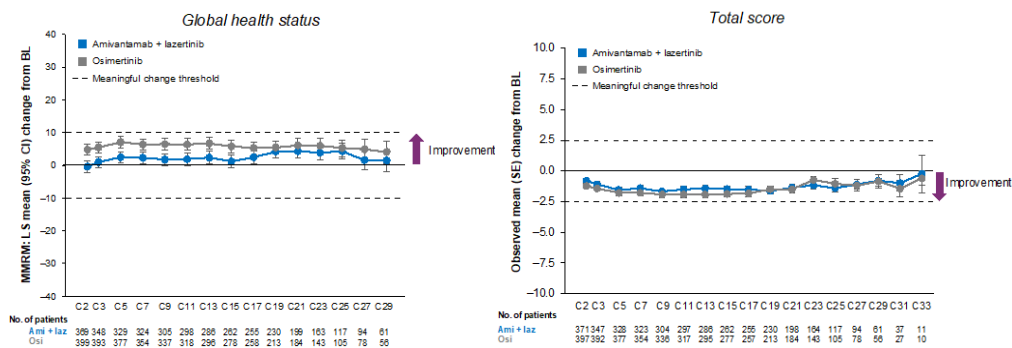


Figura 7: Análisis de calidad de vida según las escalas EORTC-QLQ-C30 y NSCLC-SAQ

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Lazertinib (Lazcluze) en combinación con amivantamab (Rybrevant) está indicado para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CNMP avanzado con deleciones en el exón 19 del *EGFR* o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

El 19 de agosto de 2024, la FDA aprobó amivantamab en combinación con lazertinib para esta indicación. El 21 de enero de 2025, el CHMP de la EMA adoptó esta misma recomendación.

La combinación de amivantamab con lazertinib obtiene una puntuación de 4 en la ESMO-MCBS, lo que representa un beneficio clínico relevante o sustancial, alcanzando un nivel de recomendación IA en las “ESMO Living Guidelines”.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Lazertinib en combinación con amivantamab representa una nueva opción de tratamiento para primera línea de pacientes con CNMP avanzado *EGFR* mutado con deleciones en el exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

El estudio MARIPOSA demostró el beneficio de esta combinación frente al estándar de tratamiento osimertinib en términos de SLP (23.72 versus 16.59 meses, HR=0.70) y SG (mediana no alcanzada versus 36.7 meses, HR=0.75), con un 60% frente a 51% de pacientes vivos a los 3 años.

El 16% de los pacientes incluidos en el estudio MARIPOSA presentó afectación metastásica hepática, un 41% enfermedad cerebral, un 54% comutación *TP53* y un 85% ctDNA detectable basal, todas ellas características de mal pronóstico que implican un menor beneficio del tratamiento con *EGFR* ITK. Amivantamab + lazertinib demostró una mejoría en SLP para todos estos subgrupos frente a osimertinib.

Este beneficio viene determinado por el mecanismo de acción de la combinación de lazertinib + amivantamab. El doble bloqueo de *EGFR* (extracelular por amivantamab e intracelular por lazertinib), unido a la inhibición de *MET* y activación del sistema inmune de amivantamab, han demostrado prevenir la aparición de mutaciones secundarias de *EGFR* y amplificaciones de *MET*, principales mecanismos de resistencia a osimertinib (29).

Es precisamente el doble bloqueo de *EGFR* y *MET* lo que condiciona el mayor perfil de toxicidad del tratamiento de lazertinib + amivantamab frente a osimertinib. En el estudio MARIPOSA, el 75.1% de los pacientes tratados con la combinación tuvo un EA grado ≥ 3 , mientras que estos eventos se dieron en el 42.8% de los pacientes del brazo de osimertinib, lo que condicionó un mayor riesgo de reducción de dosis (59.4% versus 5.4%), interrupción de tratamiento (83.1% versus 38.6%) y discontinuación del mismo (34.9% versus 13.6%). No se observó una correlación entre la tasa de reducción de dosis y el beneficio de lazertinib + amivantamab en términos de SLP. Asimismo, el estudio de calidad de vida medido por las escalas EORTC-QLQ-C30 y NSCLC-SAQ, no demostró un efecto detrimental del tratamiento de combinación frente a la monoterapia.

Los EA más comúnmente descritos con lazertinib + amivantamab se relacionaron con una toxicidad de clase por la inhibición de *EGFR* (rash, dermatitis acneiforme, paroniquia, diarrea, estomatitis y aumento de transaminasas) y *MET* (hipoalbuminemia, edema periférico). Asimismo, destacaron EAEI como las reacciones infusionales y los eventos tromboembólicos, todos ellos de mayor incidencia durante los cuatro primeros meses de tratamiento.

Esta situación condujo a una enmienda del protocolo del ensayo clínico MARIPOSA y a la recomendación de administrar tratamiento anticoagulante durante este tiempo, reduciendo la incidencia de eventos tromboembólicos del 37.3% al 11.7%. Asimismo, se han desarrollado estrategias de prevención para disminuir la probabilidad de los EA, destacando los resultados de los estudios COCOON (reducción del 75% al 42% en toxicidad dermatológica grado ≥ 2 tras el uso de cuidados dermatológicos profilácticos exhaustivos), SKIPPiir (reducción de reacciones infusionales del 67.4% al 22.5% tras la introducción de dexametasona oral como premedicación de amivantamab intravenoso) y PALOMA-3 (reducción de reacciones infusionales y eventos tromboembólicos con el cambio de administración de amivantamab de la vía intravenosa a subcutánea).

En conclusión, y de acuerdo con los datos previamente presentados del estudio MARIPOSA en términos de eficacia y seguridad, la indicación de lazertinib +

amivantamab debería considerarse en la actualidad como mejor opción de tratamiento de primera línea para pacientes con CNMP con deleciones en el exón 19 de *EGFR* o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 frente a osimertinib.

En este contexto clínico se dispone también de la combinación de osimertinib + quimioterapia basada en platino/pemetrexed, que en el estudio FLAURA 2 (30,31) demostró un beneficio en SLP (25.5 versus 16.7 meses, HR=0.62) y SG (47.5 versus 37.6 meses, HR=0.77) frente a osimertinib. Dada la no existencia de comparación directa entre lazertinib + amivantamab y osimertinib + quimioterapia, no es posible un posicionamiento de un esquema de tratamiento frente a otro, por lo que se debe realizar una evaluación individualizada teniendo en cuenta el potencial beneficio y toxicidad para decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. https://www.cima.es/cima/pdfs/es/ft/1211594001/FT_1211594001.html.pdf
2. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lazertinib-amivantamab-vmjw-non-small-lung-cancer>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>
4. Amivantamab+lazertinib ESMO MCBS Scorecard. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=464>
5. Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2025. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
6. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-264.
7. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in NSCLC: A National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2023; 25(5): 1252-1267.
8. Provencio M, Carcenero E, Rodriguez-Abreu D, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8(4): 461-475.
9. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. *EGFR* mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304:1497-1500.
10. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al. *EGFR* exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: Prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 220-229.
11. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated *EGFR*-mutated advanced NSCLC. *NEJM* 2018; 378: 113-115.

12. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in untreated, *EGFR*-mutated advanced NSCLC. *NEJM* 2020; 382: 41-50.
13. Fu K, Xie F, Wang F, et al. Therapeutic strategies for *EGFR*-mutated NSCLC patients with osimertinib resistance. *Journal of Hematology and Oncology* 2022;15:173.
14. Hendriks LE, Kerr K, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 339-357.
15. Sabari JK, Yu H, Mahadevia P, et al. Overall Survival in *EGFR*-mutant advanced NSCLC treated with first-line Osimertinib: a cohort study integrating clinical and biomarker data in the United States. *J Thorac Oncol* 2025; 20(9):1268-1278.
16. Cho BC, Lu S, Filip E, et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *NEJM* 2024;391:1486-1498.
17. Yang JCH, Lu S, Hayashi H, et al. Overall Survival with Amivantamab–Lazertinib in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *NEJM* 2025;393(17):1681-1693.
18. Ficha técnica de Lazcluze (lazertinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1241886005/FT_124886005.pdf
19. Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, et al. Lazertinib versus gefitinib as first-line treatment in patients with *EGFR*-mutated NSCLC: results from LASER301. *J Clin Oncol* 2023;41:4208-17.
20. Ficha técnica de Rybrevant (amivantamab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1211594001/FT_1211594001.html
21. Cho BC, Kim DW, Spira AI, et al. Amivantamab plus lazertinib in osimertinib-relapsed *EGFR*-mutant advanced NSCLC: a phase 1 trial. *Nat Med* 2023;29:2577-2585.
22. Lee SH, Cho BC, Han JY, et al. Amivantamab plus lazertinib in treatment-naive *EGFR*-mutated NSCLC: long-term follow-up and ctDNA results from CHRYSALIS. *J Clin Oncol* 2023;41:Suppl:9134.
23. Filip E, Cho BC, Gutierrez V, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line *EGFR*-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. *Ann Oncol* 2024; 35(9):805-816.
24. García Campelo R, Cho BC, Girard N, et al. Effect of Amivantamab dose interruptions on efficacy and safety of first-line amivantamab plus lazertinib in *EGFR*-mutant advanced NSCLC: exploratory analyses from the MARIPOSA study. *ELCC* 2024.
25. Cho BC, Li W, Spira A, et al. Enhanced Versus Standard Dermatologic Management With Amivantamab-Lazertinib in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC: The COCOON Global Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol* 2025;20(10):1517-1530.
26. Spira A, Paz Ares L, Han JY, et al. Preventing Infusion-Related Reactions With Intravenous Amivantamab-Results From SKIPPirr, a Phase 2 Study: A Brief Report. *J Thorac Oncol* 2025;20(6):809-816.
27. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, et al. Subcutaneous Versus Intravenous

- Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. *J Clin Oncol* 2024;42(3):3593-3605.
28. Nguyen D, Besse B, Cho BC, et al. Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line, *EGFR*-mutant Advanced NSCLC: Patient-relevant Outcomes From MARIPOSA. IASLC 2024.
 29. Hayashi H, Besse B, Se-Hoon L, et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line amivantamab plus lazertinib versus osimertinib: updated analysis from MARIPOSA. IASLC 2025.
 30. Planchard D, Janne P, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *NEJM* 2023;389:1935-1948.
 31. Planchard D, Janne P, Kobayashi K, et al. First-line Osimertinib + Chemotherapy Versus Osimertinib Monotherapy in *EGFRm* Advanced NSCLC: FLAURA2 Final Overall Survival. IASLC 2025.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales, como consultor y recibido soporte de viaje y estancia para la asistencia de reuniones científicas por parte de Roche, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, MSD Oncology, Janssen, GSK, Novartis, Biocartis, Regeneron, BeOne, Takeda, Pierre Fabre, Daiichi Sankyo y Eli Lilly.