

Amivantamab y lazertinib en cáncer de pulmón no microcítico

▼RYBRENT®
(Janssen-Cilag)
▼LAZCLUZE®
(Janssen-Cilag)

Pablo Caballero Portero

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Email: pcaballe@redfarma.org.

<https://doi.org/10.63105/50.491.4>

Resumen

Caballero Portero P. Amivantamab (Rybrent®) y lazertinib (Lazcluze®) en cáncer de pulmón no microcítico. Panorama Actual Med. 2026; 50(491): 196-206. DOI: 10.63105/50.491.4

Amivantamab y lazertinib son dos nuevos tratamientos antineoplásicos indicados en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Por un lado, amivantamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico totalmente humano de tipo IgG1, diseñado para unirse simultáneamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y al receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (MET). La unión biespecífica a EGFR y MET bloquea la activación de ambos receptores al interferir con la unión de sus ligandos, conduciendo a la inhibición de vías de señalización implicadas en la proliferación, supervivencia y migración celular, como PI3K/AKT y MAPK/ERK. Lazertinib es un inhibidor de tirosina cinasa de tercera generación, activo por vía oral, diseñado para unirse de forma covalente e irreversible al dominio cinasa del EGFR, inhibiendo su autofosforilación aberrante y bloqueando así la transmisión de señales intracelulares a través de las principales cascadas de señalización implicadas en el crecimiento tumoral, como PI3K/AKT, MAPK y JAK/STAT. Esta inhibición reduce la proliferación celular, induce la apoptosis y limita la capacidad invasiva de las células tumorales dependientes de EGFR.

Con base en este mecanismo, amivantamab y lazertinib se han autorizado en combinación para el tratamiento del CPNM avanzado con delecciones del exón 19 del *EGFR* o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21. Adicionalmente, amivantamab cuenta con indicación, en combinación con carboplatino y pemetrexed, en el tratamiento del CPNM avanzado con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del *EGFR* tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa del *EGFR*, así como en el tratamiento en primera línea del CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del *EGFR*. Como monoterapia, se ha autorizado para el tratamien-

to del CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del *EGFR*, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino.

Amivantamab es el primer anticuerpo biespecífico –frente a EGFR y MET– con indicación en el tratamiento del CPNM. Este mecanismo permite inhibir rutas habituales de resistencia tumoral que podrían explicar el beneficio observado en términos de supervivencia y tasa de respuesta frente a osimertinib, aunque se requiere de datos a más largo plazo para evaluar de manera exhaustiva la durabilidad de la respuesta. Su eficacia en mutaciones del exón 20 y en combinación con quimioterapia amplía un espectro de pacientes con necesidades no cubiertas por terapias previas. En cuanto a la seguridad, exige una vigilancia estrecha, y la combinación con lazertinib o con quimioterapia conlleva un perfil de seguridad no desdeñable, aunque puede considerarse aceptable en su contexto terapéutico. Si bien no supone un cambio disruptivo en la terapéutica del CPNM, la superioridad observada frente a osimertinib, generalmente considerado primera línea de tratamiento en pacientes con *EGFR* mutado, así como el beneficio observado en segunda línea como monoterapia en pacientes con mutaciones en el exón 20 implican un notable avance terapéutico.

Por su parte, lazertinib, como ITC de tercera generación, aporta mejoras respecto a generaciones previas en selectividad por *EGFR* mutado. Sus resultados en combinación con amivantamab sugieren cierta sinergia terapéutica, pero los datos en monoterapia son escasos y, los disponibles, parecen situarle como una opción muy similar a osimertinib –también ITC de tercera generación– en términos de eficacia y seguridad.

Aspectos fisiopatológicos

El término *cáncer de pulmón* (o carcinoma broncogénico) hace referencia a distintos tipos de tumores provocados por células malignas derivadas de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar, los cuales se dividen en función del tamaño y la apariencia histopatológica de las células malignas. En global, el cáncer de pulmón es ya el primero más incidente, superando al de mama, y con una estimación de casi 35 000 nuevos casos en España en 2026 (SEOM, 2026). Es también el más letal en el mundo –responsable del 19 % de todas las muertes por cáncer–; provoca aproximadamente las mismas muertes que los cánceres de mama, colon y próstata juntos

En líneas generales, la **causa** predominante del cáncer de pulmón es la **exposición al humo del tabaco** (90 %), en la mayor parte de los casos por tabaquismo activo, aunque también puede contribuir el tabaquismo pasivo. Adicionalmente, se han identificado otros factores que pueden actuar sinérgicamente con el humo del cigarrillo y modificar la prevalencia del cáncer de pulmón, como son los siguientes: i) la dieta, sobre todo si es escasa en frutas y verduras; ii) la actividad física reducida; iii) la exposición ocupacional a elementos como radón, asbesto, humo de chimeneas y cocinas; iv) la exposición continua a las radiaciones ionizantes; v) la contaminación ambiental; vi) ciertos factores relacionados con el huésped, como la susceptibilidad genética, pues existe cierto grado de agregación familiar para el desarrollo de cáncer de pulmón; y vii) la existencia de una neumopatía adquirida como la EPOC o los procesos fibróticos.

Aunque existen otros tipos de cáncer de pulmón (sarcomas, carcinoides, etc.), la inmensa mayoría de los casos corresponden a carcinomas, es decir, tumores malignos que nacen de

células epiteliales. Tradicionalmente, la gran mayoría de **carcinomas** de pulmón se divide en dos tipos principales, en función de la estirpe celular de donde provengan. Si se originan en las células del sistema neuroendocrino se llama carcinoma indiferenciado, **cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico** (en adelante, CPM), que representa menos del 20 % de todos los casos de cáncer de pulmón. Si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al **cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico** (en adelante, CPNM), que supone alrededor del 80-85 % de los casos. En raras ocasiones los cánceres de pulmón tienen características de los dos tipos celulares, conociéndose como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes.

Tal distinción responde no solo a criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente entre ambas entidades. El CPM es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y el que cuenta con más rápida aparición de metástasis. Por su parte, dentro del CPNM se pueden definir cuatro grandes variantes que acumulan ese alto número de cánceres pulmonares (> 80 %):

- **Carcinoma epidermoide o de células escamosas:** representa alrededor del 25-35 % de todos los cánceres de pulmón y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios, comenzando cerca de un bronquio central. Es el más claramente relacionado con el consumo de tabaco.
- **Adenocarcinoma o carcinoma no escamoso:** es el más frecuente (35-40 % de todos los carcinomas de pulmón) y es característica la presencia de mucosustancias. Se suele originar en el tejido pulmonar periférico y, aunque la mayoría de

los casos de adenocarcinomas de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos, también es la forma más frecuente de cáncer de pulmón entre aquellos que nunca han fumado o dejaron de fumar hace varias décadas.

- **Carcinoma de células grandes:** representa un 10-15 % de todas las formas de cáncer de pulmón y son tumores que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastatizar pronto.
- **Carcinoma de células gigantes y estrelladas:** supone menos del 1 % de todas las formas de cáncer de pulmón.

Los **factores pronósticos** más importantes en el CPNM serán el **estadio de extensión** y el **tipo histológico**: la afectación linfática y la escasa diferenciación de las células tumorales determinan un peor pronóstico. La supervivencia disminuye progresiva y significativamente con la evolución del tumor, desde una mediana de supervivencia de 59 meses (unos 5 años) para los pacientes diagnosticados en estadio IA (tasa de supervivencia a los 5 años del 49 %) hasta solo 4 meses en los pacientes en estadio IV (tasa de supervivencia a los 5 años del 1 %).

En los últimos años han adquirido también significado pronóstico otros factores, fundamentalmente biológicos, llegando a constituir una medida indirecta de la agresividad de la neoplasia. Se conocen varias **alteraciones moleculares** con implicación clínica y también pronóstica, puesto que se dispone de fármacos específicos para realizar un tratamiento individualizado; por ejemplo, se han descrito marcadores de respuesta al tratamiento específico con inhibidores de

tirosina cinasas (ITC). Entre ellos, una de las más importantes y frecuentes es la mutación activadora del gen que codifica para el **receptor del factor de crecimiento epidérmico** (EGFR), presente en el 10-20 % de los casos de CPNM en pacientes de raza blanca (en asiáticos, esa prevalencia asciende hasta el 30-50 %), seguido por las translocaciones y reordenamientos del gen que codifica la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), identificados en el 2-7 % de pacientes.

Los pacientes con mutación del gen EGFR, más común en aquellos tumores de histología no escamosa, presentan un pronóstico significativamente mejor que los que no la tienen. De hecho, las delecciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 20 han demostrado valor predictivo de respuesta (elevados niveles de apoptosis ante el tratamiento con ITC), aunque la mutación T790M¹ en el exón 20 –y, en menor medida, las mutaciones L861Q y G719X– es importante porque está asociada a resistencia a los ITC (hasta el 65 % de los casos resistentes presentan dicha mutación).

El **diagnóstico** del cáncer de pulmón incluye un estudio morfológico, histológico y molecular; el desarrollo actual de las técnicas genéticas permite identificar mutaciones oncogénicas de gran relevancia. La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón –con independencia del tipo– presenta síntomas en el momento del diagnóstico, debido a que el tumor se encuentra por lo general en un estadio avanzado de la enfermedad.

Entre las **manifestaciones clínicas** iniciales debidas al crecimiento tumoral, la **tos** –que puede ser seca, aumentar en frecuencia respecto a la situación basal o presentar un cambio en sus

características– es el síntoma inicial más frecuente (30-55 %); no obstante, hasta en cerca de un tercio de los casos la hemoptisis (expectoración de sangre) es el único síntoma de presentación (15-30 %), siendo su presencia rara en los pacientes con metástasis pulmonares de neoplasias extratorácicas. La dificultad respiratoria –disnea– aparece en el 10-30 % de los casos y puede deberse a la compresión extrínseca o a la obstrucción tumoral de un bronquio principal o de la tráquea. Entre las manifestaciones por diseminación intratorácica del cáncer de pulmón (cáncer localmente avanzado) destaca el dolor torácico por invasión de las estructuras de la pared torácica (presente al diagnóstico en alrededor del 20 % de los pacientes con cáncer de pulmón, si bien más del 50 % de pacientes lo refiere en algún momento de la evolución), y el derrame pleural (8-15 % de los casos), generalmente por la extensión pleural directa del tumor, aunque también puede ser secundario a la obstrucción del drenaje linfático por afectación ganglionar mediastínica.

El **tratamiento** indicado en los **estadios precoces** (estadios I y II) del CPNM es la **resección quirúrgica**, sin haberse demostrado ningún beneficio significativo con el tratamiento quimioterápico adyuvante. Sin embargo, en el momento del diagnóstico, la mayoría de pacientes (> 65 %) se encuentran en un estadio avanzado² (IIIB y IV) y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo. En esos casos, el pronóstico continúa siendo deficiente (las tasas de supervivencia a largo plazo son bajas y la citología y el perfil molecular del tumor son importantes para decidir el tratamiento –quimio y radioterápico–. Los tumores en estadios IIIA, caracterizados por presentar

afectación ganglionar mediastínica limitada, son en ciertos casos susceptibles de cirugía tras la administración de un tratamiento previo adyuvante de quimioterapia (y radioterapia), con lo que se ha mejorado la supervivencia de la resección aislada.

Por tanto, el CPNM localmente avanzado en estadio III (que representa al menos un 20-30 % de todos los nuevos diagnósticos) consiste en una población heterogénea con dos subconjuntos: estadios IIIA y IIIB. En torno a un tercio de los pacientes con enfermedad en estadio IIIA se consideran operables, pero la mayoría de los pacientes con estadio IIIA/B tienen una enfermedad inoperable quirúrgicamente (no resecable), aunque sí son susceptibles de recibir un tratamiento de quimiorradiación de intención curativa. La opción inicial suele consistir en un esquema de 2-4 ciclos de doblete a base de complejos con platino³ (cisplatino, carboplatino u oxaliplatino) y radioterapia con 60 Gy de dosis total de radiación administrada en fracciones de 1,8-2 Gy/diario distribuida en 30-33 sesiones; tal régimen se ha mantenido sin cambios durante las últimas 2 décadas. Cuando la quimiorradiación concurrente no es posible, la quimioterapia secuencial seguida de radioterapia definitiva puede ser una alternativa válida. Se ha demostrado clínicamente que otras opciones –como la quimioterapia neoadyuvante de inducción adicional o de consolidación posterior a la quimiorradiación– no mejoran los resultados de SG.

Estas estrategias pueden lograr el control inicial de la enfermedad y, posteriormente, debe hacerse un seguimiento activo para evaluar la progresión tumoral. No obstante, una

1 Esta mutación consiste en la sustitución de un residuo de metionina por uno de treonina en la posición 790 del dominio cinasa (T790M) del EGFR y provoca un cambio en la región de acoplamiento del ATP al EGFR, favoreciendo su unión al tiempo que reduce la inhibición –competitiva por el ATP– de los inhibidores reversibles de EGFR convencionales (gefitinib o erlotinib).

2 Cada vez son más numerosos los estudios que incluyen a determinados pacientes en estadio IIIB o IV (sin derrame pleural ni afectación ganglionar extensa) para recibir tratamiento preoperatorio quimio y radioterápico o quimioterápico solo, pues en caso de buenas respuestas podrían pasar a ser resecables quirúrgicamente.

3 La introducción en terapéutica de los complejos de platino supuso un significativo incremento de los tiempos de supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes, y ofrecen tasas de respuesta del 15-35 %.

gran mayoría (> 50 %) de los pacientes progresan y desarrollan metástasis a distancia, con frecuencia cerebrales, y hasta el 40 % puede experimentar una recurrencia local. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes que han recibido quimiorradioterapia es de aproximadamente 8 meses y la tasa de supervivencia a 5 años está en torno al 15 %. En caso de progresión, la 2ª línea estándar de quimioterapia del CPNM avanzado puede consistir en monoterapia con taxanos como el paclitaxel y el docetaxel, o con pemetrexed (que aporta TRO < 10 % y medianas de 3 meses para la SLP y de 8 meses para la supervivencia global [SG]). Los objetivos del abordaje terapéutico del CPNM avanzado no operable serán, pues, el incremento de la SG y de la SLP, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida.

En cambio, en aquellos pacientes en que se identifican –por técnicas genéticas– mutaciones activadoras de EGFR o ALK, la terapia de primera línea son los inhibidores específicos para cada tipo de tirosina cinasa. Has-

ta ahora hay varios **ITC** autorizados en España para tratar el CPNM, tanto dirigidos a ALK (por ejemplo: crizotinib o brigatinib) como a EGFR (por ejemplo: osimertinib, erlotinib o dacomitinib). En particular, los EGFR-ITC han demostrado un beneficio clínico superior a los regímenes basados en platino en la subpoblación de pacientes con mutaciones activadoras de EGFR. La eficacia de los mismos en términos de tasa de respuesta objetiva (TRO), SLP y SG ha ido mejorando, en comparación con los EGFR-ITC de primera generación (gefitinib y erlotinib), con la progresiva aparición de fármacos inhibidores irreversibles de segunda generación (afatinib), que previenen la homodimerización y heterodimerización de los receptores de la familia HER y bloquean las cascadas de señalización que involucran a las cinasas RAS, RAF, MEK y MAPK, bloqueando así la proliferación celular, la invasión y metástasis del tumor. La incorporación de osimertinib (EGFR-ITC de tercera generación) supuso un importante avance. Osimertinib se dirige específicamente a la mutación

de resistencia más común en el exón 20 (T790M).

Una mutación menos habitual es la del protooncogén MET, que codifica para una tirosina cinasa del mismo nombre que se une al factor de crecimiento del hepatocito (HGF). Está presente mayoritariamente en pacientes ancianos fumadores o con historial de tabaquismo. Dado que la activación tumoral depende de la vía de señalización MET, los ITC dirigidos específicamente a otros receptores, como EGFR o ALK, presentan una eficacia limitada en estos casos.

A pesar de que la incorporación de osimertinib supuso un importante avance, ya que permitió prolongar la supervivencia con un tratamiento por vía oral, la práctica totalidad de los pacientes acaba desarrollando resistencia al fármaco. Tras el desarrollo de la resistencia, la supervivencia es limitada debido a la ausencia de alternativas terapéuticas en ese contexto.

Acción y mecanismo

Amivantamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico totalmente humano de tipo IgG1, diseñado para unirse simultáneamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y al receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (MET). La unión biespecífica a EGFR y MET bloquea la activación de ambos receptores al interferir con la unión de sus ligandos, conduciendo a la inhibición de vías de señalización implicadas en la proliferación, supervivencia y migración celular, como PI3K/AKT y MAPK/ERK. Además, la formación del complejo anticuerpo-receptor favorece la internalización y degradación de EGFR y MET, reduciendo la densidad de estos receptores en la membrana celular. Asimismo, amivantamab es capaz de activar mecanismos inmunitarios mediados por células efectoras,

en particular citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y fagocitosis dependiente de anticuerpos (ADCP), contribuyendo así a la eliminación directa de las células tumorales. Con base en este mecanismo, el medicamento ha sido autorizado con indicación en el tratamiento del CPNM avanzado con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21, en combinación con lazertinib; en combinación con carboplatino y pemetrexed, para el tratamiento del CPNM avanzado con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR; en combinación con carboplatino y pemetrexed, para el tratamiento en primera línea del

CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR; y como monoterapia, para el tratamiento del CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino.

En estudios preclínicos *in vitro*, se ha podido comprobar que amivantamab bloquea la unión del EGF y de MET al dominio extracelular de sus receptores, con valores de IC50 de 10 nM y 30 nM, respectivamente. En estudios de resonancia de plasmón superficial mostró afinidades (Kd) de 1,43 nM para EGFR y 0,04 nM para MET. Además, se ha observado una inhibición dosisdependiente la actividad biológica de EGFR y MET *in vitro* en líneas celulares de cáncer de

pulmón humano, incluyendo aquellas con mutaciones activadoras de EGFR –L858R o deleciones en el exón 19–, amplificación de EGFR y mutación T790M –sola o con amplificación de MET– (EMA, 2021).

Por su parte, **lazertinib** es un ITC de tercera generación, activo por vía oral, diseñado para unirse de forma covalente e irreversible al dominio cinasa del EGFR, inhibiendo su autofosforilación aberrante y bloqueando así la transmisión de señales intracelulares a través de las principales cascadas de señalización implicadas en el crecimiento tumoral, como PI3K/AKT, MAPK y JAK/STAT. Esta inhibición reduce la proliferación celular, induce la apoptosis y limita la capacidad invasiva de las células tumorales dependientes de EGFR. Con base en este mecanismo de acción, ha sido autorizado con indicación en primera línea

y en combinación con amivantamab, en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con deleciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

El uso de ITC de primera y segunda generación se ve frecuentemente limitado por la aparición de resistencias, especialmente la mutación T790M. Lazertinib, como inhibidor de tercera generación, ha sido diseñado para mantener una alta actividad frente a mutaciones activadoras clásicas del EGFR y, al mismo tiempo, mostrar una mayor selectividad frente al EGFR mutado en comparación con el EGFR de tipo salvaje.

In vitro, lazertinib demostró una potente inhibición frente a distintas mutaciones del EGFR –deleción en el exón 19, L858R o T790M– y frente a dobles mutaciones –L858R/T790M

o del19/T790M–. Estos resultados se confirmaron en líneas celulares de CPNM humano, con una selectividad de 88 a 118 veces mayor por EGFR mutado sobre la forma no mutada. En comparación con osimertinib, lazertinib presenta un perfil inhibitorio similar, pero el metabolito AZ5104 de osimertinib cuenta con alta afinidad por EGFR no mutado, haciéndolo menos selectivo (EMA, 2025).

Aspectos moleculares

Amivantamab es un anticuerpo monoclonal humano escasamente fucosilado y biespecífico. Se une al dominio extracelular de los receptores MET y EGF, alterando su capacidad de señalización. El anticuerpo está formado por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, unidas mediante interacciones no covalentes cadena pesada-cadena pesada y cadena pesada-cadena ligera, así como mediante interacciones covalentes con puentes disulfuro entre cadenas pesadas y entre cadenas pesadas y ligeras.

Amivantamab se produce mediante tecnología del ADN recombinante en línea celular de ovario de hámster chino (CHO) y cuenta con una masa molecular de 148,2 kDa.

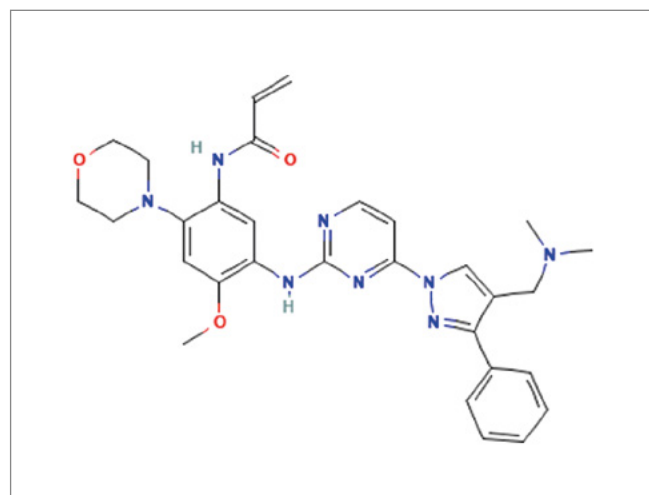
Por otro lado, **lazertinib** (Figura 1) es, desde el punto de vista de su estructura química, el N-[5-[[4-[4-[(dimetilamino)metil]-3-fenil-1H-pirazol-1-il]pirimidin-2-il]amino]-4-metoxi-2-

(morfolin-4-il)fenil]acrilamida, formulado como metanosulfonato –mesilato– monohidrato. Su fórmula molecular es $C_{30}H_{34}N_8O_3 \cdot CH_4O_3S \cdot H_2O$ y cuenta con un peso molecular de 668,77 g/mol.

Su unión se produce mediante un enlace irreversible y covalente con un residuo de cisteína conservado (Cys797) en el sitio de unión del ATP al dominio cinasa del EGFR, lo que conduce a una inhibición sostenida de la actividad tirosina cinasa del receptor (Lee et al., 2022).

Además, lazertinib muestra una buena penetración en el sistema nervioso

Figura 1. Estructura química de lazertinib.



central –es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica–, un aspecto clínicamente importante debido a la elevada incidencia de metástasis cerebrales asociadas al CPNM.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de **amivantamab en combinación con lazertinib** en pacientes con **CPNM previamente no tratado** con mutación en el EGFR y no candidatos a recibir tratamiento con intención curativa se ha evaluado en un estudio pivotal (MARIPOSA) de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto y **controlado con osimertinib en monoterapia**⁴.

Se aleatorizó a 1074 pacientes en proporción 2:2:1 para recibir amivantamab-lazertinib, osimertinib en monoterapia o lazertinib en monoterapia⁵. En el estudio se incluyó a pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada, presencia documentada de mutación del EGFR –específicamente, deleciones del exón 19 o la sustitución L858R en el exón 21– y un ECOG de 0 o 1. No se permitió la participación de pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con osimertinib, con metástasis cerebrales no controladas o con enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis previa o activa.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada mediante revisión central independiente ciega (RCIE) de acuerdo con los criterios RECIST v. 1.1. Las variables secundarias principales incluyeron supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR).

En cuanto a la situación basal de los pacientes, la edad media del conjunto de participantes fue de 62,1 años, con un 45 % de pacientes ≥ 65 años. La mayoría de los pacientes eran mujeres (62 %). El estado funcional ECOG era de 0 en el 34 % y 1 en el 66 %. Aproximadamente el 69 % de los participantes no había fumado nunca. Había presencia de metástasis

cerebrales en el 41 % de los pacientes al inicio y el 90 % presentaban enfermedad en estadio IV. Respecto al tipo de mutación en EGFR, el 60 % tenía deleciones del exón 19 y el 40 % la sustitución L858R en el exón 21.

La combinación de amivantamab-lazertinib se asoció con una mejora estadísticamente significativa de la SLP en comparación con osimertinib (Cho *et al.*, 2024), con una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte de un 30 % (*hazard ratio* o HR = 0,70; IC_{95 %}: 0,58-0,85; p = 0,0002). La mediana de SLP fue de 23,7 meses en el brazo de amivantamab-lazertinib frente a 16,6 meses con osimertinib.

La TRO fue similar entre los brazos de tratamiento (85-86 %) y la mediana de DR fue más prolongada con la combinación (25,8 meses) que con osimertinib (16,8 meses). En el subgrupo de pacientes con lesiones intracraneales al inicio, la TRO intracraneal fue similar entre brazos (77-78 %), si bien la DR fue superior con amivantamab-lazertinib (35,0 vs. 25,1 meses).

Respecto a la SG, con un seguimiento mediano de alrededor de 37,8 meses, la mediana de SG no se alcanzó en el brazo de la nueva combinación (IC_{95 %}: 42,9-no estimable), frente a una mediana de 36,7 meses con osimertinib (IC_{95 %}: 33,4-41,0). La nueva combinación se asoció con una reducción del 25 % en el riesgo de muerte (HR: 0,75; IC_{95 %}: 0,61-0,92; p = 0,0048).

Por otro lado, en pacientes adultos con **CPNM localmente avanzado o metastásico** con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 y **previamente tratados**, se dispone de los resultados de MARIPOSA-2, un estudio de fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, en el que se evaluó

la eficacia de **amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed** (amivantamab-CP) **frente a carboplatino y pemetrexed** (CP).

Se incluyó a pacientes adultos no candidatos a tratamiento curativo, con alguna de las mutaciones indicadas en EGFR, previamente tratados en primera o segunda línea con osimertinib. Los pacientes debían presentar un estado funcional ECOG de 0 o 1 y una situación clínica que permitiera recibir quimioterapia basada en platino. Se excluyó a pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas no controladas, comorbilidades graves que contraindicasen el tratamiento sistémico o alteraciones moleculares oncogénicas dominantes distintas de la mutación en EGFR.

En el estudio, se aleatorizó a 657 pacientes en proporción 2:2:1 para recibir amivantamab-lazertinib-CP, CP o amivantamab-CP. La variable primaria de eficacia fue la comparación en SLP en los grupos de amivantamab-lazertinib-CP frente a CP y amivantamab-CP frente a CP, evaluada mediante RCIE conforme a los criterios RECIST v. 1.1. Entre las variables secundarias se incluyeron la SG, la TRO y la DR.

Las características basales estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 60,6 años, con un 38 % de pacientes ≥ 65 años. El 62 % eran mujeres, el 48 % de origen asiático y otro 48 % de raza blanca. El estado funcional ECOG fue 0 en el 38 % y 1 en el 62 % de los pacientes. El 64 % no había fumado nunca, el 46 % presentaba antecedentes de metástasis cerebrales y el 92 % tenía enfermedad en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial.

4 Aunque se incluyeron tres brazos de tratamiento, la comparación principal se realizó con amivantamab-lazertinib frente a osimertinib en monoterapia.

5 Tanto en este como en el resto de estudios que sustentan la autorización de amivantamab o lazertinib en sus respectivas indicaciones terapéuticas, amivantamab se administró por vía intravenosa con dosis ajustadas por peso (1050 mg si < 80 kg; 1400 mg si ≥ 80 kg) semanalmente durante las primeras 4 semanas y cada 2 semanas a partir de la semana 5. Lazertinib se administró por vía oral, en dosis de 240 mg. En el estudio MARIPOSA, osimertinib se administró por vía oral en una dosis de 80 mg al día.

De acuerdo con los resultados del estudio (Passaro *et al.*, 2024), la SLP alcanzó una mediana de 6,3 meses con amivantamab-CP, de 8,3 meses con amivantamab-lazertinib-CP y de 4,2 meses con CP. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, tanto al comparar amivantamab-CP frente a la quimioterapia (HR: 0,48; IC_{95%}: 0,36-0,64; $p < 0,001$) como en la comparación de amivantamab-lazertinib-CP frente a quimioterapia (HR: 0,44; IC_{95%}: 0,35-0,56; $p < 0,001$).

En cuanto a las variables secundarias, la TRO fue del 64 % con amivantamab-CP (DR: 6,9 meses), del 63 % en la combinación con lazertinib (DR: 9,4 meses) y del 36 % con CP (DR: 5,6 meses). Con una mediana de seguimiento de 18,6 meses en el grupo de amivantamab-CP y 17,8 meses en el grupo de CP, la mediana de SG fue de 17,7 meses con amivantamab-CP vs. 15,3 meses con quimioterapia (HR: 0,73; IC_{95%}: 0,54-0,99; $p = 0,0386$). Esta diferencia en SG no fue estadísticamente significativa.

La SLP intracraneal –en pacientes con metástasis intracraneales asintomáticas o previamente tratadas y estables– fue de 12,5 meses en el grupo de amivantamab-CP, de 12,8 meses en el grupo con lazertinib y de 8,3 meses en el grupo de quimioterapia.

En pacientes con **CPNM localmente avanzado o metastásico** con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR **no tratados previamente**, se dispone de los datos del estudio PAPILLON, un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto, en el que se analizaron la eficacia y la seguridad clínicas de **amivantamab-CP frente a CP**.

En el estudio se incluyó a pacientes adultos no candidatos a tratamiento curativo y que no hubieran recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. No se permitió la participación de pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, activas o sintomáticas, con comorbilidades que contraindicasen el tratamiento con carboplatino o pemetrexed o con CPNM asociado a alteraciones distintas a la inserción en el exón 20 del EGFR.

La variable primaria de eficacia fue la SLP, evaluada mediante RCIE de acuerdo con los criterios RECIST v. 1.1. Entre las variables secundarias se incluyeron la TRO, la DR y la SG.

Se aleatorizó a un total de 308 pacientes en proporción 1:1 para recibir amivantamab-CP o CP. En cuanto a las características basales, la edad media era de 59,6 años; el 39 % de los pacientes tenían ≥ 65 años, el 58 % eran mujeres, el 60 % eran asiáticos y el 35 % eran de raza blanca. El estado funcional ECOG era de 0 (35 %) o 1 (65 %); el 59 % no había fumado nunca; el 23 % tenía antecedentes de metástasis cerebrales y el 84 % tenía cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico inicial.

Con una mediana de seguimiento de 14,9 meses, el tratamiento con amivantamab-CP demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP frente a CP (Zhou *et al.*, 2023). La mediana de SLP fue de 11,4 meses en el brazo experimental frente a 6,7 meses en el brazo de quimioterapia (HR: 0,40; IC_{95%}: 0,30-0,53; $p < 0,0001$). El beneficio en SLP fue consistente en todos los subgrupos analizados, incluidos la presencia o ausencia de metástasis cerebrales, la edad, el sexo, la raza, el peso corporal, el estado funcional ECOG y los antecedentes de tabaquismo.

La TRO fue superior en el grupo de amivantamab-CP, situándose en torno al 73 %, frente al 47 % en el grupo de CP. La DR mediana fue de 9,7 meses en el brazo experimental y de 4,4 meses en el brazo de quimioterapia.

En cuanto a la SG, los datos disponibles en el momento del análisis primario eran inmaduros debido al limitado número de eventos y al diseño del estudio, que permitía el cruce a amivantamab tras la progresión en el brazo de control. Con una madurez del 33 %, la mediana de SG no se alcanzó en el brazo experimental y fue de 24,4 meses con CP (HR: 0,67; IC_{95%}: 0,42-1,09; $p = 0,11$).

Por otro lado, se dispone de los datos de un estudio de fase 1 (CHRYSLIS), multicéntrico y abierto, en el que se evaluó la

seguridad y la eficacia de amivantamab en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. Los datos disponibles proceden de una cohorte de pacientes con mutaciones en el exón 20 del EGFR.

La eficacia de amivantamab se evaluó en 114 pacientes, en términos de la TRO –variable primaria–, determinada por RCIE según criterios RECIST v. 1.1.

En cuanto a las características basales, la mediana de edad de los pacientes fue de 62 años, con un 41 % de pacientes ≥ 65 años. El 61 % eran mujeres, el 52 % de origen asiático y el 37 % de raza blanca. La mediana del número de tratamientos sistémicos previos fue de 2 líneas (intervalo 1-7). El 29 % de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG de 0 y el 71 % un ECOG de 1. El 57 % no había fumado nunca, el 100 % tenía enfermedad en estadio IV, y el 25 % había recibido tratamiento previo para metástasis cerebrales.

En el análisis de eficacia (AEMPS, 2025), la TRO fue del 37 %, todas ellas parciales. La mediana de DR fue de 12,5 meses.

Los datos disponibles para el análisis de la seguridad de la combinación de amivantamab, en monoterapia o en combinación con lazertinib o con quimioterapia, proceden de los estudios pivotaes que sustentan cada una de las indicaciones autorizadas y de varios estudios de soporte.

En la combinación amivantamab + lazertinib (MARIPOSA, $n = 421$; datos de soporte: CHRYSLIS $n = 97$ y CHRYSLIS-2 $n = 429$), el 100 % de los pacientes presentó algún evento adverso (EA) y el 98,3 % estuvieron relacionados con el tratamiento. Los EA de grado ≥ 3 ocurrieron en el 75,1 % (59,9 % relacionados con el tratamiento). Los EA graves relacionados con el tratamiento se notificaron en el 23,0 %. A nivel de órganos y sistemas, los EA más frecuentes fueron enfermedades de la piel y tejido subcutáneo (91,0 %), infecciones (86,9 %) y trastornos gastrointestinales (77,4 %). Específicamente, paroniquia (68,4 %), rash (61,8 %), dermatitis acneiforme (29,0 %), estomatitis (29,0 %) y diarrea (29,2

%). Se reportaron eventos tromboembólicos en el 37,3 %, y llevaron a discontinuación del tratamiento en el 2,9 %. Los EA relacionados con el tratamiento que resultaron en muerte ocurrieron en el 1,0 % –2 infartos de miocardio, 1 muerte súbita, 1 neumonitis–.

En relación con la inmunogenicidad, en estos estudios no se detectaron anticuerpos anti-amivantamab.

En MARIPOSA-2 (amivantamab + carboplatino/pemetrexed; n = 130 expuestos a amivantamab), el 100 % presentó EA, que fueron de grado ≥ 3 en el 72,3 %; se reportaron EA graves en el 32,3 %. La discontinuación motivada por EA alcanzó el 10,8 %. Los EA más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la perfusión (58,5 %), neutropenia (56,9 %), náuseas (44,6 %), trombocitopenia (43,8 %),

rash (43,1 %), paroniquia (36,9 %), edema periférico (32,8 %), estomatitis (31,5 %), hipoalbuminemia (22,3 %) y elevación de alanina aminotransferasa (20 %). Se notificaron 2 muertes que se consideraron relacionadas con el tratamiento –sepsis y fibrilación ventricular–.

En PAPILLON (n = 151 con amivantamab + quimioterapia), el 100 % presentó EA relacionados con el tratamiento. Los EA más frecuentes fueron: neutropenia (58,9 %), toxicidad ungueal (56,3 %), rash (53,6 %), reacciones relacionadas con la perfusión (41,7 %), hipoalbuminemia (41,1 %), náuseas (36,4 %), trombocitopenia (36,4 %). La EPI/neumonitis ocurrió en el 2,6 % (todos grado 3). La discontinuación definitiva por reacciones adversas fue del 8 %. Las muertes durante el estudio fueron 18,3 % en el brazo con amivantamab (principalmente por progresión).

En monoterapia en el estudio CHRYSALIS, el 100 % presentó algún EA, estando el 98,0 % relacionados con el tratamiento. Se reportaron EA graves en el 28,8 % (8,5 % relacionados con el tratamiento). El 11,8 % discontinuó el tratamiento como consecuencia de un EA. Los más frecuentes (≥ 20 %) fueron: reacciones relacionadas con la perfusión (63,4 %), toxicidad ungueal (52,9 %), rash (43,1 %), dermatitis acneiforme (39,2 %), hipoalbuminemia (39,2 %), náuseas (24,8 %), estreñimiento (23,5 %), edema (22,9 %), estomatitis (22,2 %) y ALT elevada (22,2 %). No se produjeron muertes consideradas relacionadas con amivantamab.

Respecto a inmunogenicidad, 3 de 347 pacientes evaluables (0,9 %) desarrollaron anticuerpos anti-amivantamab; no se observó impacto de estos en farmacocinética, eficacia o seguridad.

Aspectos innovadores

Amivantamab y lazertinib son dos nuevos tratamientos antineoplásicos indicados en el tratamiento de pacientes con CPNM.

Por un lado, amivantamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico totalmente humano de tipo IgG1, diseñado para unirse simultáneamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y al receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (MET). La unión biespecífica a EGFR y MET bloquea la activación de ambos receptores al interferir con la unión de sus ligandos, conduciendo a la inhibición de vías de señalización implicadas en la proliferación, supervivencia y migración celular, como PI3K/AKT y MAPK/ERK. Además, la formación del complejo anticuerpo-receptor favorece la internalización y degradación de EGFR y MET, reduciendo la densidad de estos receptores en la membrana celular. Asimismo, amivantamab es capaz de activar mecanismos inmunitarios mediados por células efectoras, en particular citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y fagocitosis dependiente de anticuerpos

(ADCP), contribuyendo así a la eliminación directa de las células tumorales. Lazertinib es un ITC de tercera generación, activo por vía oral, diseñado para unirse de forma covalente e irreversible al dominio cinasa del EGFR, inhibiendo su autofosforilación aberrante y bloqueando así la transmisión de señales intracelulares a través de las principales cascadas de señalización implicadas en el crecimiento tumoral, como PI3K/AKT, MAPK y JAK/STAT. Esta inhibición reduce la proliferación celular, induce la apoptosis y limita la capacidad invasiva de las células tumorales dependientes de EGFR.

Con base en este mecanismo, amivantamab y lazertinib se han autorizado en combinación para el tratamiento del CPNM avanzado con delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21. Adicionalmente, amivantamab cuenta con indicación, en combinación con carboplatino y pemetrexed, en el tratamiento del CPNM avanzado con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un

tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR, así como en el tratamiento en primera línea del CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR. Como monoterapia, se ha autorizado para el tratamiento del CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino.

En pacientes con CPNM no tratado previamente y mutaciones del EGFR –delección del exón 19 o L858R–, en el estudio MARIPOSA se demostró que la combinación de amivantamab + lazertinib mejora de manera significativa la SLP y la SG respecto a osimertinib, que durante años ha sido el estándar de primera línea en esta población. La mediana de SLP con la combinación fue 23,7 meses frente a 16,6 meses con osimertinib (HR = 0,70; p = 0,0002). Aunque la TRO fue comparable entre ambos brazos, la DR fue más prolongada con la combinación (25,8 vs. 16,8 meses). Con un seguimiento mediano de 37,8 meses, el resultado en SG también favoreció a la combina-

ción, con reducción del riesgo de muerte del 25 % (HR = 0,75; $p = 0,0048$).

La comparación de amivantamab + lazertinib en MARIPOSA se realizó frente a osimertinib como monoterapia, pero no se dispone de datos comparativos frente a osimertinib en combinación con otras opciones, como quimioterapia o ramucirumab. En este sentido, en un metaanálisis que incluyó 35 estudios controlados y aleatorizados con diferentes regímenes de tratamiento del CPNM con mutación en el EGFR en primera línea, no se hallaron diferencias significativas entre las distintas opciones que incorporaron un ITC de tercera generación –principalmente, osimertinib–, si bien la opción que se asoció con mayor SLP fue la combinación de osimertinib y ramucirumab, seguida de osimertinib en combinación con un régimen de quimioterapia basado en pemetrexed y, en tercer lugar, de amivantamab + lazertinib (Zhang *et al.*, 2024).

Por otro lado, en un análisis exploratorio del estudio MARIPOSA se han analizado los efectos de lazertinib en monoterapia frente a osimertinib, con unos resultados que indican un perfil de eficacia y seguridad similares, no hallándose diferencias significativas entre ellos en términos de SLP o SG (Lee *et al.*, 2025).

En pacientes pretratados con un ITC de tercera generación, en el estudio MARIPOSA-2 se observó que la adición de amivantamab a quimioterapia basada en platino mejora la SLP frente a quimioterapia sola (HR: 0,48 y 0,44 en combinación con lazertinib). La TRO y la DR también favorecieron a los brazos de tratamiento que contenían amivantamab, aunque la mejora de SG no alcanzó significación estadística. La relación beneficio-riesgo de la combinación con lazertinib en este contexto requiere un seguimiento más prolongado, pues los datos disponibles de SG se consideran inmaduros y, por el momento, no muestran diferencias significativas.

En el estudio PAPILLON, que evaluó la combinación de amivantamab con carboplatino y pemetrexed en pacientes con mutaciones de inserción en el exón

20 del EGFR previamente no tratados, la combinación mejoró de forma significativa la SLP respecto a quimioterapia sola (11,4 vs. 6,7 meses; HR = 0,40; $p < 0,0001$). La TRO fue notablemente mayor con amivantamab-CP (73 % vs. 47 %). Los datos de SG eran inmaduros en el momento del último corte.

Finalmente, en la cohorte de amivantamab en monoterapia del estudio CHRY-SALIS en pacientes con inserciones del exón 20 con progresión tras quimioterapia, la TRO fue del 37 % con una DR mediana de 12,5 meses, mostrando una actividad clínicamente relevante en una población que históricamente ha carecido de alternativas eficaces. El carácter exploratorio de este estudio y su diseño, que incluyó un único brazo, constituyen sus principales limitaciones.

El perfil de seguridad de amivantamab y de su combinación con lazertinib muestra una frecuencia de eventos adversos y toxicidades que, aunque previsible si se tienen en cuenta tanto el mecanismo de acción de estos fármacos como la gravedad de la enfermedad de base, no es desdeñable.

La incidencia global de EA fue muy elevada –prácticamente universal en todos los brazos con amivantamab–, lo que indica una carga clínica relevante. Los EA más frecuentes incluyeron toxicidades cutáneas –rash, dermatitis acneiforme, paroniquia–, relacionadas con el bloqueo sobre EGFR y MET, y reacciones relacionadas con la perfusión.

Los eventos tromboembólicos tuvieron una frecuencia elevada (37,3 % en MARIPOSA), si bien solo motivaron la discontinuación del tratamiento en una reducida proporción de pacientes (< 3 %). Asimismo, la aparición de neumonía/enfermedad pulmonar intersticial, aunque poco frecuente, representa un EA de especial interés dada su potencial gravedad. Las discontinuaciones definitivas por EA se situaron de forma general entre el 8 % y el 12 % según el estudio y el régimen.

Para lazertinib, los datos de seguridad disponibles reflejan un perfil

consistente con otros ITC de tercera generación, con rash, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales como eventos más comunes.

En términos de inmunogenicidad, la incidencia de anticuerpos anti-amivantamab fue baja (< 1 %) y no se asoció con alteraciones clínicamente relevantes en farmacocinética, eficacia o seguridad.

Amivantamab es el primer anticuerpo biespecífico –frente a EGFR y MET– con indicación en el tratamiento del CPNM. Este mecanismo permite inhibir rutas habituales de resistencia tumoral que podrían explicar el beneficio observado en términos de supervivencia y tasa de respuesta frente a osimertinib, aunque se requiere de datos a más largo plazo para evaluar de manera exhaustiva la durabilidad de la respuesta. Su eficacia en mutaciones del exón 20 y en combinación con quimioterapia amplía un espectro de pacientes con necesidades no cubiertas por terapias previas. No obstante, su perfil de seguridad exige una vigilancia estrecha, y la combinación con lazertinib o con quimioterapia conlleva un perfil de seguridad no desdeñable, aunque puede considerarse aceptable en su contexto terapéutico. Si bien no supone un cambio disruptivo en la terapéutica del CPNM, la superioridad observada frente a osimertinib, generalmente considerado primera línea de tratamiento en pacientes con EGFR mutado, así como el beneficio observado en segunda línea como monoterapia en pacientes con mutaciones en el exón 20 implican un notable avance terapéutico.

Por su parte, lazertinib, como ITC de tercera generación, aporta mejoras respecto a generaciones previas en selectividad por EGFR mutado. Sus resultados en combinación con amivantamab sugieren cierta sinergia terapéutica, pero los datos en monoterapia son escasos y, los disponibles, parecen situarle como una opción muy similar a osimertinib en términos de eficacia y seguridad.

Valoración

Amivantamab

▼RYBREVANT® (Janssen-Cilag)

Grupo Terapéutico (ATC): L01FX18. OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES Y FÁRMACOS INMUNOCONJUGADOS.

Indicaciones autorizadas: tratamiento Indicaciones autorizadas:

- En combinación con lazertinib para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con deleciones del 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 CPNM avanzado con deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR.
- En combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR.
- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Valoración

Lazertinib

▼LAZCLUZE® (Janssen-Cilag)

Grupo Terapéutico (ATC): L01EB09. INHIBIDORES DE LA TIROSINQUINASA DEL RECEPTOR DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR).

Indicaciones autorizadas: tratamiento, en combinación con amivantamab, en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con deleciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Osimertinib	Tagrisso	AstraZeneca	2018

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Rybrevant® (amivantamab). 2025. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211594002/FT_1211594002.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Lazcluze® (lazertinib). 2025. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241886005/FT_1241886005.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de amivantamab (Rybrevant®) en cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico. 2023. PT 124-2023/V1/05042023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-124-Rybrevant-amivantamab.pdf>.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de amivantamab (Rybrevant®) en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con delecciones del exón 19 o mutaciones de sustitución L858R en el exón 21 del EGFR tras el fracaso de un tratamiento previo que incluyera un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del EGFR. 2025. IPT-353/V1/09042025. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-353-Rybrevant-carboplatino-pemetrexed.pdf>.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de amivantamab (Rybrevant®) en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR. 2025. IPT-155/V1/01092023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-341-Rybrevant-amivantamab.pdf>.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de lazertinib (Lazcluze®) en combinación con amivantamab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones de sustitución en el exón 21 L858R. 2025. IPT-395/V1/10102025. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-395-Lazcluze-lazertinib.pdf>.

Cho BC, Lu S, Felip E et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2024; 391(16): 1486-98. DOI: [10.1056/NEJMoa2403614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403614).

European Medicines Agency (EMA). Lazcluze®. European Public Assessment Report (EPAR). 2025. EMA/570488/2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lazcluze-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Rybrevant®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/629045/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Rybrevant®. European Public Assessment Report (EPAR). 2024. EMA/373005/2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevant-h-c-005454-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Rybrevant®. European Public Assessment Report (EPAR). 2024. EMA/580043/2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevant-h-c-005454-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Lee SH, Lu S, Hayashi H et al. Lazertinib Versus Osimertinib in Previously Untreated EGFR-Mutant Advanced NSCLC: A Randomized, Double-Blind, Exploratory Analysis From MARIPOSA. J Thorac Oncol. 2025; 20(11): 1655-68. DOI: [10.1016/j.jtho.2025.06.030](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.06.030).

Lee J, Hong MH, Cho BC. Lazertinib: on the Way to Its Throne. Yonsei Med J. 2022; 63(9): 799-805. DOI: [10.3349/ymj.2022.63.9.799](https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.9.799).

Passaro A, Wang J, Wang Y et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Ann Oncol. 2024; 35(1): 77-90. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.10.117](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117).

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2026. Disponible en: https://seom.org/images/Las_Cifras_del_Cancer_en_Espanya_2026.pdf.

Zhang W, Zhang X, Zhao W et al. What is the optimal first-line regimen for advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutation: a systematic review and network meta-analysis. BMC Pulm Med. 2024; 24(1): 620. DOI: [10.1186/s12890-024-03438-3](https://doi.org/10.1186/s12890-024-03438-3).

Zhou C, Tang KJ, Cho BC et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med. 2023; 389(22): 2039-51. DOI: [10.1056/NEJMoa2306441](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306441).