

# ***TRABAJO DE FIN DE GRADO***

## ***Grado en Farmacia***



### **JUSTIFICACIÓN GENÉTICA Y CLÍNICA DEL TRATAMIENTO FRENTE AL NSCLC EGFR + METASTÁSICO**

Autor: Rubén Gauna González

Tutor: Manuel Ángel Remesal González

Villaviciosa de Odón, **Junio 2024**

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
2.1. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN	2
2.2. DIAGNÓSTICO DEL NSCLC	3
2.3. RELEVANCIA CLÍNICA DE LA FARMACOGENÉTICA	3
2.4. TRATAMIENTO GENERAL DEL NSCLC	4
2.5. FUNDAMENTOS BÁSICOS DEL EGFR	5
2.5.1. <i>Mutaciones del gen EGFR</i>	6
2.5.1.1. Mutaciones comunes	7
2.5.1.2. Mutaciones no comunes	7
2.5.1.3. Mutaciones complejas	7
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>8</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>9</b>
5.1. USO DE ITK COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO	9
5.1.1. <i>Primera y segunda generación</i>	10
5.1.2. <i>Tercera generación</i>	11
5.2. NUEVAS PERSPECTIVAS PARA LA PRIMERA LÍNEA	12
5.2.1. <i>Terapia combinada con anti-angiogénicos</i>	12
5.2.2. <i>Terapia combinada con QT</i>	13
5.2.2.1. FLAURA II	14
5.3. RESISTENCIAS EN EGFR FRENTE ITK	15
5.3.1. <i>Resistencias EGFR dependientes</i>	16
5.3.1.1. Mutación T790M	16
5.3.1.2. Mutación C797X	16
5.3.1.3. Ex20Ins	17
5.3.2. <i>Resistencias EGFR independientes</i>	17
5.3.2.1. Amplificación MET	18
5.3.2.2. Amplificación de otros receptores de TK	18
5.3.2.3. Mutaciones independientes	19
5.3.2.4. Cambio histológico	20
5.4. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA FRENTE EGFR MUTADO RESISTENTE	20
5.4.1. <i>Amivantamab</i>	21
5.4.1.1. PAPHON	22
5.4.1.2. MARIPOSA-II	23
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>27</b>

# JUSTIFICACIÓN GENÉTICA Y CLÍNICA DEL TRATAMIENTO FRENTE AL NSCLC EGFR+ METASTÁSICO

## 1. RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP) es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado en el mundo y el que presenta mayores tasas de mortalidad. Esta mortalidad tan elevada se debe en gran parte a la complejidad de su tratamiento, especialmente por la gran variedad genética que muestra. De entre todas las mutaciones, la presencia del gen *EGFR* mutado, que codifica para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), supone un gran desafío debido a su capacidad de potenciar la actividad tumoral.

Desde principios de siglo, el desarrollo de terapias dirigidas basadas en inhibidores de tirosina quinasa (ITK) han revolucionado el tratamiento, situando al osimertinib, un ITK de tercera generación, como primera línea. Sin embargo, pasados unos meses, de manera inevitable, aparecen mutaciones de resistencia que afectan al propio receptor EGFR o inducen vías de señalización alternativas, que hacen inservible el tratamiento con ITK. Una solución planteada son las terapias combinadas, que han mostrado resultados alentadores al retrasar la aparición de resistencias, aunque este beneficio es limitado ya que eventualmente acaban apareciendo.

La heterogeneidad de resistencias es equivalente al número de fármacos en investigación. Hasta la actualidad, la única alternativa que ha mostrado resultados positivos en ensayos de fase III es el anticuerpo biespecífico amivantamab, capaz de inhibir el EGFR y el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (MET), cuya sobreexpresión es la principal resistencia frente al osimertinib. La inhibición de la región extracelular es un nuevo esquema que permite abordar múltiples resistencias de manera simultánea, con mejores resultados que los esquemas clásicos de quimioterapia. Esto está conseguido poder ofrecer una alternativa a aquellos pacientes que hubieran fracasado en el tratamiento con ITK.

En el siguiente trabajo se estudiará la situación clínica y genética del CP con EGFR mutado, exponiendo aquellos tratamientos y mutaciones de resistencia con mayor relevancia.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón, NSCLC, EGFR, inhibidores de tirosina quinasa, osimertinib, resistencias, amivantamab.

## **2. INTRODUCCIÓN**

El cáncer de pulmón (CP) es el segundo tipo de cáncer con mayor incidencia en el mundo, situándose como el cáncer que muestra una mayor mortalidad, con tasas de supervivencia a cinco años que no superan el 17%<sup>1</sup>. La incidencia se presenta principalmente en hombres, con una ratio 4:1 respecto a las mujeres, lo cual es explicado por el alto consumo de tabaco exclusivamente por hombres hace décadas<sup>1,2</sup>. Esta diferencia presenta una tendencia a desaparecer debido a la inclusión de la mujer en el hábito tabáquico. El principal factor de riesgo es el consumo de tabaco, mostrando como el 80% - 85% de pacientes con CP presentan historial fumador. El tabaco es lejanamente seguido por todos aquellos factores nocivos que afecten directamente a las vías respiratorias, además de factores genéticos y la edad<sup>1,3</sup>.

La mortalidad tan elevada es causada por diversos factores, uno de los principales es el diagnóstico tardío de los pacientes<sup>3</sup>. En estadios iniciales la mayoría de los pacientes cursan de manera asintomática lo que dificulta el diagnóstico. A este factor se suma que las células cancerosas pulmonares presentan una capacidad muy elevada de migrar a otros tejidos, lo que genera lesiones metastásicas las cuales empeoran aún más el pronóstico de los pacientes. De manera adicional, la heterogeneidad genética que muestra el CP obliga a atender a cada paciente de manera individualizada. A pesar de existir una gran variedad de tratamientos, estos no siempre actúan de manera óptima y en muchas ocasiones acaban siendo ineficaces debido al desarrollo de mutaciones de resistencia que obligan a buscar nuevas alternativas<sup>4-6</sup>.

Todos estos factores sitúan al CP como uno de los principales problemas de salud actuales, que requiere de nuevas estrategias en el diagnóstico, tratamiento y prevención para conseguir reducir su alta mortalidad y mejorar la supervivencia de los pacientes.

### **2.1. Clasificación del cáncer de pulmón**

El CP se clasifica en dos grupos, el cáncer de pulmón de célula pequeña o microcítico (SCLC) que representa el 15% - 20% de los casos y el cáncer de pulmón de célula no pequeña o no microcítico (NSCLC) el cual corresponde al 80%- 85% de los casos restantes<sup>2</sup>. El NSCLC a su vez puede diferenciarse en varios subtipos: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma escamoso. Los subtipos de NSCLC presentan una actividad biológica y comportamiento similares, permitiendo que sus tratamientos sigan las mismas recomendaciones y pautas. Por otro lado, el SCLC muestra un comportamiento celular mucho más agresivo que obliga a utilizar otro tipo de terapias. Debido al comportamiento tan agresivo de las células del

SCLC el pronóstico de este tipo de pacientes es peor, en comparación con el NSCLC cuyo tratamiento definitivo o control, al menos durante algunos meses o años, puede conseguirse mediante cirugía, quimioterapia (QT), radioterapia (RT), terapia dirigida o inmunoterapia<sup>2</sup>.

## 2.2. Diagnóstico del NSCLC

En el momento de abordar un paciente con sospecha de poder sufrir NSCLC, se establece un esquema de pasos básicos que facilita obtener toda la información requerida para poder formar un juicio clínico completo. Primero, se explora la historia clínica enfatizando en si es o era fumador, si presenta antecedentes de cáncer en su familia y si ha perdido peso recientemente. Además, en este momento también debe denotarse la presencia de los síntomas comunes del CP entre los que destacan la hemoptisis, fatiga, dolor torácico, disnea o derrame pleural (suele requerir de intervención quirúrgica e ingreso en cuidados intensivos). También, se recomienda realizar un análisis de sangre completo en el que se podrán buscar ciertos biomarcadores que orienten el diagnóstico. Una vez se recopila esta información, se emplearán técnicas de imagen como la broncoscopia y la tomografía axial computarizada (TAC) para localizar lesiones tumorales y metastásicas<sup>6</sup>. Con todos estos datos ya será posible realizar un primer diagnóstico, confirmando o no la presencia de CP. En caso de confirmación, el siguiente paso será realizar una biopsia, sólida y líquida, para conocer la histología concreta del cáncer. Finalmente, si se presenta una histología de célula no pequeña se deberá abordar el ámbito farmacogenético realizando un estudio de expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y la presencia de mutaciones conductoras, toda modificación genética cuya expresión fenotípica confiere a las células tumorales una mayor actividad oncogénica<sup>5,6</sup>.

Previo a comenzar cualquier tratamiento, es esencial determinar el estadio del tumor, para ello, se utiliza el sistema TNM 8º edición<sup>7</sup> acordado por la *Union for International Cancer Control*. Este sistema de estadiaje se basa en tres parámetros principales: el tamaño del tumor medido en centímetros (T), la extensión de la lesión tumoral en los ganglios linfáticos locales respecto al tumor primario (N) y la presencia o no de lesiones metastásicas (M) (**Anexo II**).

## 2.3. Relevancia clínica de la farmacogenética

La farmacogenética es la ciencia que estudia cómo los polimorfismos genéticos influyen en la respuesta de cada paciente a los fármacos. En la práctica clínica se observa como una misma molécula puede mostrar diferentes resultados de eficacia y seguridad en base al paciente. A

pesar de que este fenómeno se debe a múltiples factores, uno de los principales es la genética, la cual puede modificar la expresión de proteínas clave en los procesos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los medicamentos. Debido a esta influencia genética tan importante, a través de la farmacogenética, se puede correlacionar cómo los diferentes polimorfismos de cada paciente van a alterar la respuesta esperada al tratamiento. Dentro de la farmacogenética, uno de los campos más prometedores es el estudio y aplicación de biomarcadores, moléculas que permiten definir la presencia de algún proceso fisiológico o patológico concreto; y biomarcadores genéticos, mutaciones específicas que afectan a genes conocidos cuyo cambio permite adecuar el tratamiento de forma individualizada<sup>8</sup>.

En el NSCLC el uso de biomarcadores y biomarcadores genéticos es esencial para adecuar el tratamiento en función de la expresión de ciertas proteínas. En concreto, en todo paciente de nuevo diagnóstico es obligatorio realizar un estudio de expresión de PD-L1 y un análisis de mutaciones conductoras. El diagnóstico de estos biomarcadores se puede realizar mediante técnicas de inmunohistoquímica, técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o secuenciación, incluyendo las nuevas técnicas de secuenciación masiva de siguiente generación (NGS). Gracias a conocer la expresión de PD-L1 o la presencia de mutaciones conductoras, se podrán seguir esquemas de tratamiento específicos y optimizados para cada situación<sup>9</sup>.

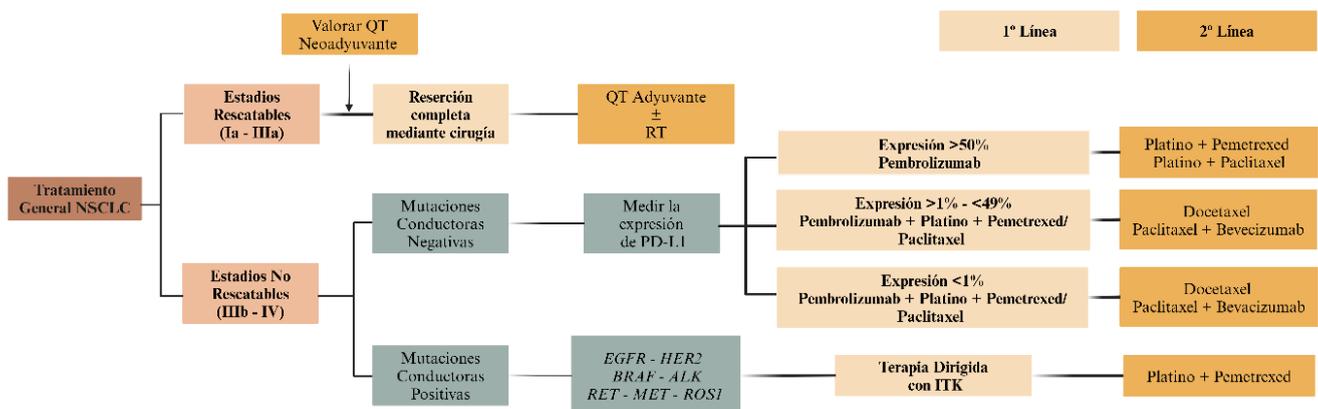
#### **2.4. Tratamiento general del NSCLC**

El uso de la clasificación TNM permite conocer de manera precisa y objetiva el pronóstico general del paciente, y así facilitar la decisión de qué línea de tratamiento debe aplicarse. Esto se consigue ya que las guías y los ensayos clínicos siempre relacionan las diferentes alternativas terapéuticas con el estadio TNM correspondiente.

Los estadios rescatables comprenden desde el Ia hasta el IIIa, en esta situación el tumor puede extirparse mediante cirugía, consiguiendo potencialmente una curación completa<sup>2,10</sup> (**Figura 1**). En cambio, si en el diagnóstico por imagen se observa una neoplasia correspondiente a un estadio no rescatable, que engloba lesiones de grado IIIb, IIIc o IV (grado más avanzado del CP), el tumor mostrará una diseminación local muy avanzada y una extensión en múltiples ganglios linfáticos locales que imposibilitará su rescate mediante cirugía. Ante esta situación, es esencial realizar un análisis genético para conocer si hay alguna mutación conductora<sup>6,11</sup>. En caso de que no se encuentre ninguna, se deberá estudiar el grado de expresión de PD-L1, ya que

las diferentes líneas de tratamiento serán dependientes al nivel de expresión de este ligando en las células tumorales. De manera general, la terapia a seguir será inmunoterapia o inmunoterapia (IQT) + RT basada en pembrolizumab y platinos<sup>6,10</sup> (**Figura 1**) (**Anexo III**).

Por otro lado, si al obtener los resultados genéticos iniciales se muestra alguna mutación conductora, el abordaje terapéutico cambiará drásticamente, ya que la primera línea de tratamiento será mediante el uso de inhibidores de tirosina quinasa (ITK) considerados terapia dirigida. El uso de ITK permiten obtener mejores resultados en primera línea en comparación a IQT o QT, además permiten reservar esas estrategias como segunda línea ampliando las opciones terapéuticas en caso de que los ITK generen resistencias<sup>4</sup> (**Figura 1**). La principal mutación conductora que se muestra en el NSCLC, tanto por su frecuencia como por relevancia clínica, es la referente al gen del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), pero hay otras muchas mutaciones conductoras que aparecen en menor frecuencia que también disponen de alternativas terapéuticas dirigidas y específicas para cada receptor<sup>4,5</sup> (**Anexo IV**).



**Figura 1.** Esquema resumen de las posibles líneas terapéuticas del NSCLC en función de la histología del tumor, mostrando la primera y segunda línea con mayor uso en clínica. Imagen de elaboración propia diseñada con el software BioRender.

## 2.5. Fundamentos básicos del EGFR

El EGFR pertenece a la familia HER también conocida como ErbB, la cual está conformada por cuatro tipos de receptores distintos HER1 o EGFR, HER2 o ErbB2, HER3 o ErbB3 y HER4 o ErbB4. Estos receptores se encuentran anclados a la membrana plasmática y muestran una estructura similar entre ellos, presentando una región extracelular encargada de reconocer a los ligandos, un dominio único transmembranal hidrofóbico y una última región intracelular formada por un dominio tirosina quinasa (TK)<sup>12</sup>. La activación de estos receptores sucede gracias a la unión con sus ligandos entre los que se encuentran citoquinas, hormonas o factores

de crecimiento, en concreto, el EGFR presenta dos ligandos: el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ )<sup>13</sup>.

El EGFR de manera basal se encuentra en un estado monomérico inactivo, lo cual puede cambiar gracias a la unión con sus ligandos que inducen la activación del receptor. Una vez unido el ligando, el EGFR sufre un proceso de dimerización en el que interactúa con otro receptor EGFR o de la misma familia. La dimerización sucede mediante la autofosforilación de las regiones TK de cada receptor, lo que estabiliza el dímero y permite la activación de la región catalítica<sup>14,15</sup>. De esta manera, la región intracelular TK será capaz de catalizar procesos de fosforilación de múltiples proteínas, mediante el gasto de adenosina trifosfato (ATP), que podrán inducir diferentes cascadas de señalización. Estas cascadas, finalizan con la síntesis de factores de transcripción que desregulan el ciclo celular. Las rutas activadas por el receptor EGFR son varias, pero destacan dos: la cascada PI3K/Akt/PTEN/mTOR y la cascada RAS/RAF/MEK/ERK<sup>12,14</sup>. La activación de estas dos rutas altera el comportamiento celular favoreciendo ciertos procesos:

- I. Aumento en la proliferación celular, el cual es acompañado por un incremento en el requerimiento de nutrientes y oxígeno estimulando procesos de angiogénesis.
- II. Migración celular, las células sufren ciertos cambios moleculares que estimulan la invasión de tejidos, su adhesión y por ende procesos de metástasis.
- III. Protección frente a la apoptosis, se codifican proteínas que favorecen el avance del ciclo celular evitando que se responda a procesos de senescencia.

### ***2.5.1. Mutaciones del gen EGFR***

El gen *EGFR* se encuentra mutado en un porcentaje elevado de pacientes, alrededor del 15% que asciende hasta el 40% en población asiática, albergando las principales mutaciones conductoras del NSCLC. Estas mutaciones conllevan a la expresión de conformaciones alteradas del receptor, que le permiten aumentar notablemente su actividad, derivando en una inducción constitutiva de las diferentes vías de señalización reguladas en cascada<sup>13,16</sup>.

El gen *EGFR* se divide en 28 exones, localizando la mayoría de las mutaciones que derivan en un aumento de la actividad catalítica o que pueden causar resistencias a los ITK repartidas entre los exones del 18 al 24. Estos exones contienen la información que codifica el dominio TK, por lo que cualquier alteración en esta región podrá modificar potencialmente la actividad o

sensibilidad del receptor (**Figura 2**)<sup>16</sup>. Las mutaciones que se pueden encontrar se clasifican en tres grupos: comunes, no comunes y complejas.

#### *2.5.1.1. Mutaciones comunes*

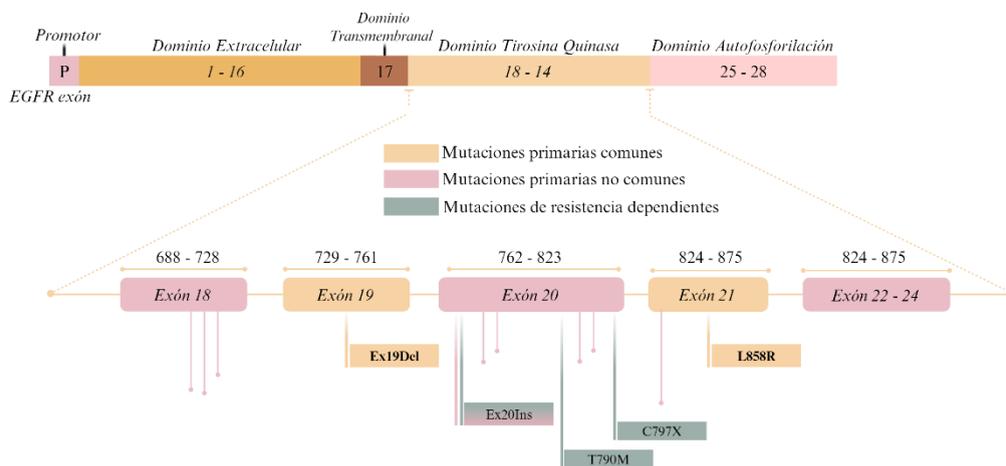
Las mutaciones comunes corresponden al 85% - 90% de los casos, encontrando la delección en el exón 19 (Ex19del) que abarca desde el codón 746 hasta el 750 y el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) L858R en el exón 21 (**Figura 2**). Ambas mutaciones se muestran en exones que codifican para el dominio TK, provocando que una vez el receptor se encuentre en la membrana, su región catalítica monomérica presente una gran inestabilidad estructural. Debido a esta condición, el receptor rápidamente tenderá a dimerizarse para aumentar su estabilidad, lo que permite la activación de la región catalítica. Esto conduce a una regulación constitutiva de las vías de señalización reguladas por el receptor, favoreciendo la actividad tumoral al inducir una mayor proliferación, migración y adhesión en las células malignas<sup>13</sup>. Los pacientes con estas mutaciones generalmente experimentan una buena respuesta inicial a los fármacos, que tiende a ser homogénea durante los primeros meses. No obstante, la posterior aparición de resistencias genera una heterogeneidad muy notable en la eficacia de los tratamientos<sup>17</sup>.

#### *2.5.1.2. Mutaciones no comunes*

Las mutaciones no comunes corresponden al 10%-15% de los casos. Debido a la gran diversidad de alteraciones que se encuentran en este grupo, la sensibilidad a los tratamientos es muy heterogénea. De entre todas ellas, la más frecuente son las inserciones en el exón 20 (Ex20Ins) que se presentan como una excepción, ya que pueden mostrarse tanto al inicio de la enfermedad o una vez se haya comenzado el tratamiento, situándose como una mutación primaria o una mutación de resistencia<sup>17,18</sup>.

#### *2.5.1.3. Mutaciones complejas*

Las mutaciones complejas son un grupo muy amplio de mutaciones definido por presentar una baja frecuencia, del 5% a 15%. Este grupo está compuesto por las co-mutaciones, que son aquellos pacientes que presentan más de una mutación en el gen *EGFR* de manera simultánea. También, dentro de este tipo de mutaciones se encuentra la fusión del gen *EGFR* con otros oncogenes o la presencia de mutaciones de varios genes conductores de manera simultánea<sup>13,18</sup>.



**Figura 2.** Representación de la región codificante del gen *EGFR* detallando los exones que codifican el dominio TK, junto con las diferentes mutaciones primarias y de resistencia más importantes. Imagen de elaboración propia diseñada con el software BioRender.

### 3. OBJETIVOS

El abordaje del NSCLC avanzado con EGFR mutado es muy extenso y, debido a la estrecha relación entre la variabilidad genética y el abordaje clínico, la gran cantidad de ensayos y la evolución constante del conocimiento en esta área, poder conocer la línea más efectiva es complejo. En base a esta problemática, en la siguiente revisión se ha querido resumir la evidencia científica más relevante hasta la actualidad en base a tres objetivos principales:

- I. Definir la primera línea de tratamiento frente al NSCLC avanzado con EGFR mutado, junto con los ensayos clínicos más relevantes que han consolidado esta línea.
- II. Resumir las principales resistencias que surgen frente a la primera línea, describiendo su origen molecular para poder asociarlas con sus posibles vías de tratamiento.
- III. Exponer aquellos tratamientos que se encuentren en fases de investigación avanzadas, refutados por ensayos clínicos de fase III, que puedan afrontar las resistencias emergentes como segunda línea.

De manera adicional, con intención de refutar la información encontrada, se ha establecido como objetivo secundario evaluar objetivamente los ensayos clínicos encontrados mediante las *ESMO-Guidelines* facilitadas por la *European Society of Medcial Oncology* (ESMO).

### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

La información reflejada en el trabajo se ha obtenido mediante una revisión sistemática (**Anexo V**) haciendo uso de múltiples bases de datos, concretamente “PubMed”, “MedlineComplete”, “Scopus”, “Clinical Trials” y “UpToDate” con la ayuda del software de búsqueda “Conected papers”. Con el objetivo de sistematizar la revisión bibliográfica se establecieron ciertos criterios de búsqueda:

- I. La revisión se basó en artículos que incluyeran las siguientes palabras clave: “non-small cell lung cancer”, “Phase III clinical trial”, “EGFR mutated”, “EGFR resistances”, “EGFR tyrosin kinase inhibitors”, “Osimertinib”, “first line treatment”, “second line treatment” y “Amivantamab”. Las diferentes palabras claves se combinaron entre ellas haciendo uso de los operadores booleanos “AND” y “OR”.
- II. Se establecieron como criterios de inclusión artículos científicos, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos dispuestos en revistas científicas indexadas, cuya fecha de publicación fuera posterior a 2018, que el documento científico fuera de lectura libre (*free full text*) y que su idioma fuera español o inglés.
- III. Se estableció como criterio de exclusión todo ensayo de fase I y II y estudios de carácter observacional o retrospectivo. Debido a la gran variedad de tratamientos, se decidió acotar la revisión a aquellos ensayos de mayor evidencia que corresponden a los ensayos clínicos aleatorizados de fase III que utilizan como variables principales la supervivencia global (OS) y/o la supervivencia libre de progresión (PFS), con intervalos de confianza de al menos el 95% y que expresan la toxicidad según los criterios *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (**Anexo II**). Este procedimiento asegura incluir datos de alta calidad que facilitan emitir juicios y conclusiones fiables.
- IV. También, se incluyeron en el estudio guías clínicas referentes al NSCLC publicadas por las asociaciones *National Cancer Care Alliance*, *American Society of Clinical Oncology* y ESMO.

Finalmente, para la evaluación de los ensayos clínicos se siguió el protocolo *ESMO-Magnitud of Clinical Benefit Scale* recogido en las *ESMO-Guidelines* que permite cuantificar la relevancia clínica de los ensayos en base a sus resultados de toxicidad y eficacia (**Anexo VI**).

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Uso de ITK como primera línea de tratamiento**

Durante años el único tratamiento disponible para pacientes con NSCLC era la QT, cuyos resultados eran escasos. Según se fue conociendo la genética del NSCLC, a principios de siglo, se consiguió describir las principales mutaciones conductoras y rápidamente comenzaron a estudiarse posibles terapias dirigidas frente a receptores TK<sup>17</sup>.

Las terapias dirigidas frente a EGFR se basaron, y se basan, en pequeñas moléculas que interaccionan con la región intracelular del receptor. Las tres generaciones desarrolladas actúan como inhibidores competitivos o irreversibles del sitio de unión del ATP, localizado en el dominio TK. Estos fármacos muestran un buen rendimiento ya que su estructura presenta mayor afinidad en comparación al ATP. Así, al impedir la unión de ATP a la región TK, se bloquea la actividad quinasa del receptor paralizando el inicio de las diferentes vías de señalización. El uso de estos fármacos permite abordar eficazmente el tratamiento de pacientes con EGFR mutado mediante su inhibición selectiva en situaciones que alberguen mutaciones comunes (Ex19Del y L858R). El principal problema es que, a los pocos meses, de 10 a 14<sup>13,16,19</sup>, se desarrollan nuevas mutaciones que confieren resistencia a estos fármacos<sup>13,17,20</sup>.

### *5.1.1. Primera y segunda generación*

Inicialmente, durante el desarrollo de las primeras generaciones de ITK, estos se probaron en poblaciones no seleccionadas de NSCLC obteniendo resultados moderados, aun así, ya se observaba cierta mejoría. Según se conocía mejor la genética del NSCLC, se comenzaron a probar en pacientes con EGFR mutado lo que derivó en resultados muy positivos. La primera generación de ITK está compuesta por: erlotinib, gefitinib e icotinib (**Tabla 1**). Estos fármacos, por primera vez, conseguían tasas de supervivencia ciertamente elevadas y alcanzaban una PFS de 7 a 12 meses, lo cual contrastaba con los 4 a 8 meses que conseguía la QT, con una toxicidad mucho mayor<sup>13,16</sup>. Estos resultados situaron rápidamente a los ITK como primera línea de tratamiento, con el gran inconveniente de que, a los pocos meses del inicio se desarrollaban resistencias que obligan a la suspensión. La mutación definida más importante fue la T790M, que también se presenta en el exón 20, y que correspondía al 50% - 60% de las resistencias frente a la primera generación de ITKs<sup>13,17,20</sup>.

En ese punto se desarrolló la segunda generación de inhibidores compuesta por: afatinib y dacomitinib (**Tabla 1**). El objetivo de esta generación era superar la mutación T790M. Desde un punto de vista preclínico, el desarrollo de estos fármacos fue exitoso ya que consiguieron el objetivo marcado, pero una vez se llegó a la práctica clínica, esta segunda generación nunca obtuvo los resultados deseados. Los fármacos de este grupo presentaban dosis máximas reducidas, debido a una toxicidad elevada que no permitía alcanzar las dosis óptimas para superar las mutaciones de resistencia, por lo que su uso se reducía a las mismas situaciones clínicas que la primera generación<sup>16,20</sup>.

### 5.1.2. Tercera generación

El problema de la resistencia T790M se resolvió gracias a la tercera generación de inhibidores (**Tabla 1**). El fármaco más importante de esta generación es el osimertinib, el cual se une de forma irreversible a la región TK en el sitio de unión del ATP, concretamente a la cisteína 797 (C797). La gran ventaja de esta generación es que, la unión a aquellos EGFR que porten la mutación de resistencia T790M aumenta 200 veces en comparación con la proteína salvaje<sup>21</sup>. Esto, además de conferir eficacia frente a esta mutación, reduce los efectos adversos típicos de este grupo terapéutico. Además, su conformación más liposoluble le permite atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) con facilidad consiguiendo hacer frente a las posibles metástasis cerebrales, el principal órgano que sufre la diseminación tumoral<sup>20</sup>.

Cuando el osimertinib comenzó los ensayos clínicos, se propuso que debía utilizarse tras el fracaso de los ITK de generaciones previas. Este esquema comenzó a otorgar resultados prometedores en comparación a la QT, pero todo cambió drásticamente cuando el osimertinib se probó en primera línea. En este grupo de pacientes se observó una PFS de 22,1 meses, lo cual nunca se había conseguido con ningún otro tratamiento, y fue muy sorprendente ya que no se esperaba que el osimertinib pudiera ser tan efectivo en poblaciones celulares que no mostraran una presencia mayoritaria de T790M<sup>21</sup>. Finalmente, la aprobación del osimertinib se cimentó en los estudios FLAURA<sup>22</sup> y AURA-III<sup>23</sup> que demostraron la eficacia de este fármaco en pacientes con NSCLC con EGFR mutado de manera independiente a la presencia de la resistencia T790M (**Tabla 2**). Gracias a los resultados del ensayo FLAURA, en el que se comparó el uso de osimertinib en monoterapia frente a erlotinib o gefitinib, se determinó que el osimertinib mostraba mejores resultados en eficacia con una mejoría en la OS de 38,6 meses vs 31,8 meses<sup>22</sup> con un *hazard ratio* (HR) de 0,80. Además de este resultado, se pudo conocer que la toxicidad entre ambos grupos era muy similar incluso ligeramente inferior para el osimertinib con una incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) de grado 3 o superior de 41% para osimertinib vs 47% para los ITK de primera generación<sup>22</sup>.

De esta manera, el osimertinib se consolidó como la mejor alternativa para pacientes que inician el tratamiento por primera vez. Así, en caso de presentarse un paciente con NSCLC estadio IV con EGFR mutado la primera línea de tratamiento deberá ser osimertinib 80mg diarios<sup>4</sup>. Este gran avance también se presentó como una oportunidad clave para abordar los objetivos de desarrollo sostenible establecidos por las Naciones Unidas (**Anexo VII**).

**Tabla 1.** Resumen de las diferentes generaciones de ITK junto con las resistencias principales, su posible alternativa terapéutica de 2º línea, y las nuevas terapias emergentes con mayor potencial <sup>18</sup> (se excluyen aquellos fármacos en desuso o no aprobados por las agencias reguladoras). Tabla de elaboración propia.

	<i>ITK aprobados</i>	<i>Tipo unión</i>	<i>Toxicidad</i>	<i>PFS Esperada</i>	<i>Resistencias principales</i>
<b>1º Generación</b>	Erlotinib Gefitinib	Competitiva	Media	7 – 12 meses	T790M
<b>2º Generación</b>	Afatinib Dacomitinib	Irreversible	Elevada	7 - 12 meses	T790M
<b>3º Generación</b>	Osimertinib	Irreversible	Reducida	10 – 18 meses	C797X Ex20Ins Amplificación MET

## 5.2. Nuevas perspectivas para la primera línea

### 5.2.1. Terapia combinada con anti-angiogénicos

Desde estudios preclínicos hasta ensayos clínicos, la combinación entre ITK junto con anticuerpos monoclonales antiangiogénicos (IAG) ha mostrado ser una buena combinación, en la que ambos fármacos interactúan de manera sinérgica<sup>24</sup>. Esta buena relación ha incitado al estudio de este esquema como posible primera línea, añadiendo a la monoterapia de ITK algún IAG. En la actualidad, los estudios se basan en la combinación de erlotinib con bevacizumab o ramucirumab, aunque la tendencia está virando a probar este esquema con el osimertinib.

Hasta el momento se han realizado tres ensayos clínicos de fase III (RELAY<sup>25</sup>, NEJ026<sup>26</sup> y ARTEMIS<sup>27</sup>), muy similares entre ellos, encontrando en todos una mejoría sustancial a favor de la terapia combinada frente a la monoterapia con erlotinib (**Tabla 2**). En un metaanálisis en red<sup>24</sup>, los resultados de estos tres ensayos se estudiaron conjuntamente, obteniendo que la PFS de la combinación de erlotinib + IAG (bevacizumab o ramucirumab) era significativamente superior a la monoterapia, 17,8 meses vs 11,7 meses con un HR de 0,59. La población de este análisis engloba a 1224 pacientes lo cual dota de gran relevancia estadística a los resultados, demostrando como el esquema combinado es una alternativa sólida. No obstante, una limitación destacable es que ninguno de los ensayos mostró mejoría en los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) (a excepción del ensayo RELAY en el que excluyeron los pacientes que presentaban metástasis en el SNC, lo cual favorece obtener mejores PFS<sup>28</sup>), lo cual sí se observa en el tratamiento con osimertinib<sup>29,30</sup>. Por otro lado, se observó una tendencia positiva en los pacientes con la mutación L858R, que típicamente responden de peor manera a los ITK en monoterapia, y en los tres ensayos se definieron tasas de respuesta ligeramente

superiores<sup>28-30</sup>. Aunque ambos aspectos son relevantes, fueron estudiados mediante subgrupos lo cual confiere una validez estadística limitada.

Respecto a la toxicidad, la terapia combinada mostraba resultados significativamente superiores, con RAMs de grado 3 o superior en un 81% de pacientes vs 53% en la monoterapia con erlotinib. A pesar de esto, en el estudio específico de cada ensayo se observa como la única RAM de grado 3 o superior que sobresale es la hipertensión, la cual puede ser fácilmente controlada y en ningún caso es un motivo de suspensión del tratamiento<sup>28-31</sup>.

En base a estos resultados, queda claro que el uso de la primera o segunda generación de ITKs en monoterapia ya no está justificada en ningún caso. Estos fármacos deben sustituirse por el uso de osimertinib o por esquemas que hagan uso de IAG en combinación, cuyos resultados muestran una mejoría significativamente superior en la PFS con una toxicidad aceptable, pero con la gran desventaja de no conseguir mejorar la OS en ninguno de los ensayos<sup>31,32</sup>. La duda que queda por resolver es si el uso de este esquema es superior al osimertinib en monoterapia, o si aplicar este esquema al osimertinib podría potenciar el beneficio de la terapia. En la actualidad, el uso de IAG todavía queda relegado a una aplicación reducida, manteniendo la tendencia de uso a favor del osimertinib en monoterapia ya que es un esquema mucho más contrastado (especialmente por haber obtenido datos favorables de OS) (**Tabla 2**), muestra mayor seguridad y un menor coste<sup>17</sup>.

### ***5.2.2. Terapia combinada con QT***

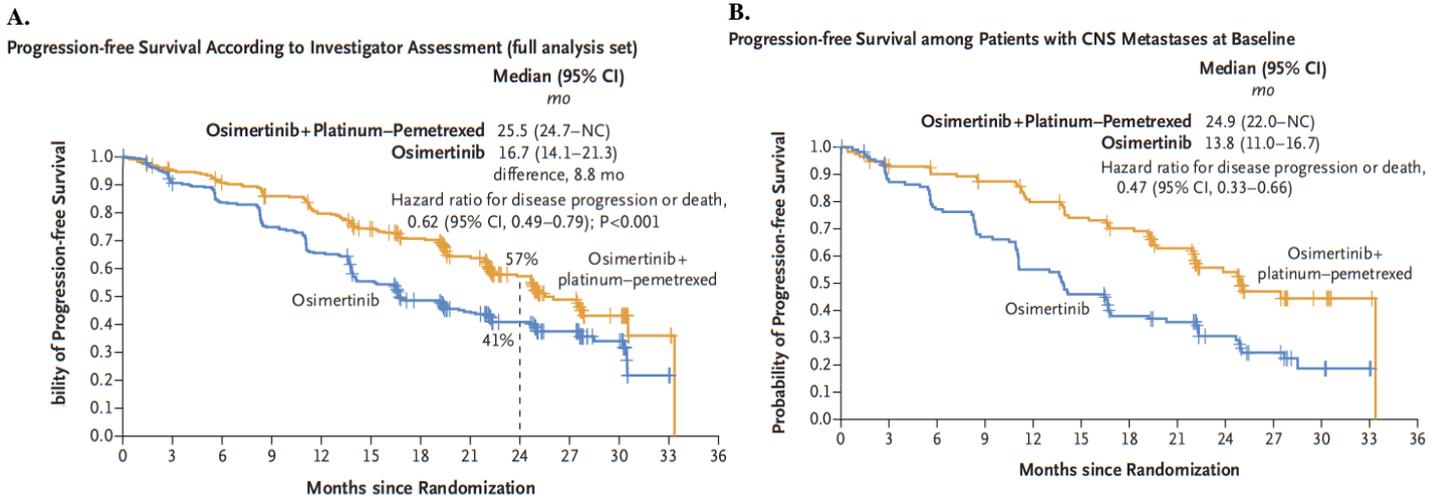
Una vez consolidada la primera línea, se planteó la duda de si el uso de ITK junto a QT podría mejorar los resultados frente al uso de ITK en monoterapia. La hipótesis de esta mejoría reside en la idea de que, al añadir la QT la presión ejercida frente a las células es múltiple, y no sólo centrada en una diana terapéutica, esto teóricamente consigue dificultar la aparición de resistencias aumentando el tiempo de vida útil del osimertinib<sup>17</sup>. Esta hipótesis adquirió importancia a partir del ensayo NEJ009<sup>33</sup>, en el que se estudió el uso de gefitinib + QT vs gefitinib en monoterapia (**Tabla 2**). En el estudio se encontró que la doble terapia mostraba una mejoría estadísticamente significativa frente a la monoterapia en la PFS, 20,93 meses vs 11,17 meses con un HR de 0,49. Esta diferencia tan sustancial indicaba claramente el potencial de este nuevo esquema, cuyo punto negativo era que al añadir QT la toxicidad era superior en comparación a la monoterapia con gefitinib. Casi todos los pacientes sufrieron algún tipo de toxicidad durante el tratamiento, pero respecto a las RAMs de grado 3 o superior el brazo de la

terapia doble fue significativamente superior con un 65% vs 31% de incidencia. Las reacciones principales en la terapia doble fueron: leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia; un tipo de toxicidad común en esquemas con QT. A pesar de esto, debido a ser una toxicidad tan habitual, su manejo y control es rutinario en los servicios de oncología, y por ello, estas RAM no fueron motivo de suspender el tratamiento, observando tasas de discontinuación muy similares en ambos grupos, 11% vs 10%. Estos resultados indican que es una toxicidad aceptable, que se complementa con un gran beneficio. Debido a los resultados tan positivos descritos en el ensayo NEJ009 se replicó el estudio, pero en este caso, haciendo uso de osimertinib en el ensayo FLAURA II (de fase III, multicéntrico y abierto).

#### 5.2.2.1. FLAURA II

En el ensayo FLAURA II<sup>34</sup> se estudió el uso de osimertinib junto con QT, basada en platino y complementada con pemetrexed, frente a osimertinib en monoterapia. En el ensayo se pudo observar que la terapia combinada presentaba una mejoría en la PFS, al igual que en el ensayo NEJ009, con 25,5 meses vs 16,7 meses y un HR de 0,62 (**Tabla 2**) (**Figura 3**), lo cual volvía a confirmar la mejoría al aplicar la doble terapia. Además, estos resultados eran consistentes en todos los subgrupos. De manera esperada, la toxicidad volvió a ser superior en el grupo de la terapia doble con un porcentaje de RAMs de grado 3 o superior de 64% vs 27%, encontrando que la toxicidad principal, de nuevo, eran eventos hematológicos. El problema en este ensayo fue que, el aumento de RAMs se tradujo en tasas de abandono mayores, mostrando la doble terapia un 11% vs 6%. De manera adicional, la toxicidad también mostró ciertos indicios de no ser tan controlable, ya que el doble de pacientes en el grupo de osimertinib + QT sufrió eventos adversos graves con un porcentaje de 38% vs 19%, de los cuales 5 eventos acabaron en la muerte del paciente frente a 1 paciente en el grupo control.

De esta manera, a pesar de haber obtenido resultados prometedores, la toxicidad mostrada al combinar ITK + QT no permite que este esquema se aplique de inmediato. Es por ello que, el futuro de esta nueva línea será muy dependiente de los resultados de la OS, cuyo análisis todavía no se ha publicado. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con metástasis en el SNC la mejoría fue bastante sustancial en el grupo intervención (**Figura 3**), lo cual podría balancear mucho más la toxicidad sufrida y la pérdida de calidad de vida a favor de un beneficio notable en la eficacia. De esta manera, lo más probable es que este esquema no sea aplicable a todo paciente en primera línea, pero sí a pacientes metastásicos, cuya respuesta al osimertinib es limitada y añadir QT al tratamiento genera un beneficio elevado, a pesar de la toxicidad.

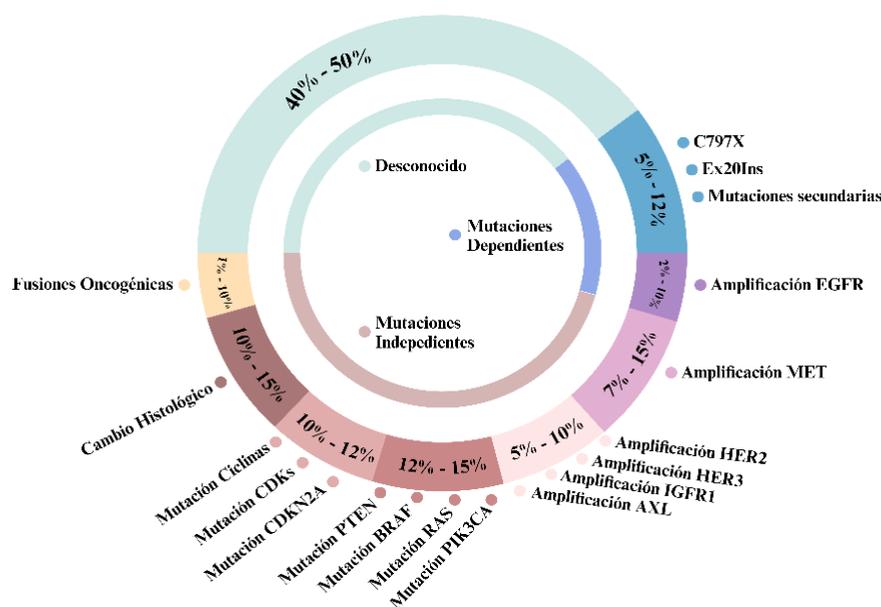


**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier que muestran los resultados de PFS obtenidos en el ensayo FLAURA II<sup>34</sup>. A) Comparación de la población general estudiada denotando la superioridad de la terapia combinada frente a QT. B) Comparación del subgrupo de pacientes con metástasis en el SNC, observando la clara mejoría al usar la terapia combinada frente al uso de QT. Figura adaptada de Planchard D, et al. 2023<sup>34</sup>.

### 5.3. Resistencias en EGFR frente ITK

A pesar de los buenos resultados obtenidos con los ITK, según pasa el tiempo acaban apareciendo resistencias frente a estos fármacos de manera inevitable que comprometen su eficacia en tratamientos prolongados. Por ello, es necesario el estudio en profundidad de los mecanismos de resistencia para, una vez caracterizados, poder desarrollar nuevas terapias dirigidas que consigan aumentar las alternativas terapéuticas. Con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes que sufren de NSCLC con EGFR mutado resistente a ITK<sup>20</sup>.

Las mutaciones de resistencia conocidas se dividen en dos grupos: mutaciones EGFR dependientes, aquellas que suceden en el propio receptor y mutaciones EGFR independientes, las cuales suceden por modificaciones de diferentes receptores o rutas de señalización que consiguen efectos tumorales similares sin la necesidad de la actividad del EGFR (**Figura 4**).



**Figura 4.** Frecuencia de aparición de las mutaciones de resistencia frente a Osimertinib cuando se utiliza en primera línea, divididas en función de su mecanismo molecular. Imagen de elaboración propia diseñada con el software BioRender.

### **5.3.1. Resistencias EGFR dependientes**

Las resistencias dependientes son un conjunto de mutaciones que alteran aminoácidos esenciales en el sitio de unión del ATP, localizado en el dominio TK, lugar donde se unen y actúan los ITKs (**Figura 5**). Estas alteraciones derivan en una disminución en la afinidad de los fármacos, mayoritariamente por impedimento estérico, reduciendo su eficacia y permitiendo que la enfermedad vuelva a progresar confiriendo resistencia al tratamiento. La presencia de mutaciones dependientes en el momento de diagnóstico es muy raro, estas suelen aparecer tras varios meses de tratamiento (normalmente entre 9 a 12 meses). Este proceso es inducido por la presión selectiva ejercida por los fármacos, que favorecen que aquellos clones tumorales resistentes consigan sobreponerse al resto de células, y pasado el tiempo suficiente, se posicionen como los clones predominantes, haciendo ineficaz el uso de ITK<sup>13,35</sup>.

#### **5.3.1.1. Mutación T790M**

La mutación T790M es la causa más frecuente de resistencias ante los inhibidores de primera y segunda generación, llegando a aparecer en el 49% - 63% de los pacientes, la cual fue utilizada como base para el desarrollo de la tercera generación de ITK con el objetivo de poder superarla. La mutación T790M consiste en la sustitución de una treonina en la posición 790 por una metionina cuya cadena lateral es mucho más extensa, generando un gran impedimento estérico sobre los ITK de primeras generaciones, que imposibilitan su correcta unión al receptor. Esto sucede ya que la posición de este aminoácido se encuentra en el centro activo del dominio TK. Al mismo tiempo, la metionina aumenta la afinidad entre el ATP y el EGFR favoreciendo la actividad del receptor. Debido a esto, los fármacos quedan desplazados reduciendo su unión y perdiendo gran parte de su eficacia<sup>13</sup>.

Para resolver este problema se diseñó el osimertinib, el cual muestra una afinidad mucho mayor en caso de que se presente la mutación T790M y, además, se une al EGFR mediante un enlace covalente irreversible impidiendo que quede desplazado<sup>20</sup> (**Anexo IX**).

#### **5.3.1.2. Mutación C797X**

La cisteína presente en la posición 797 es crítica para la correcta función del osimertinib, ya que es el lugar donde se une mediante un enlace covalente estabilizando su presencia en el centro activo. De esta manera, mutaciones en este aminoácido interfieren drásticamente en la unión del osimertinib, situándose como la principal vía de resistencia dependiente para los

inhibidores de tercera generación. El efecto más notable sucede cuando la cisteína se sustituye por una serina. La frecuencia de esta mutación es variable y no se conoce plenamente, pero se estima que puede presentarse en el 29% de los pacientes tratados con osimertinib<sup>18</sup>.

La principal solución en investigación a esta mutación es el desarrollo de inhibidores alostéricos de EGFR, que buscan inhibir una región reguladora del receptor, independiente del sitio de unión a ATP. Así, se llega a la cuarta generación de ITK los cuales todavía se encuentran en fase preclínica o comenzando ensayos clínicos a muy pequeña escala<sup>16</sup>.

#### 5.3.1.3. *Ex20Ins*

El exón 20 codifica para una región crucial en el dominio TK, en concreto, expresa una  $\alpha$ -C-hélice seguida de un bucle de aminoácidos que participan en la regulación del dominio catalítico. Cuando el receptor se encuentra activo, la  $\alpha$ -C-hélice rota a una posición de guardia confiriendo actividad catalítica al receptor, y cuando el receptor se inactiva esta región adquiere una conformación fuera de guardia que impide la actividad<sup>36</sup>. Las Ex20Ins son un grupo heterogéneo de mutaciones en las que se observa la inserción de un grupo de pares de bases dentro del marco de lectura; o la duplicación de 3 a 21 pares de bases entre las posiciones 762 y 774, región que codifica para el inicio del bucle justo después de la  $\alpha$ -C-hélice. La inserción de pares de bases en esta región provoca el desplazamiento de la  $\alpha$ -C-hélice, impidiendo su rotación y fijándola en la posición de guardia. Esto resulta en la activación constitutiva del receptor, asegurando una dimerización estable junto con una mayor afinidad frente a ATP, además de reducir la afinidad de unión de los ITK por impedimento estérico<sup>36</sup> (**Anexo X**).

Debido a la relevancia de las Ex20Ins, y a su frecuencia relativamente elevada, se han podido estudiar diferentes esquemas terapéuticos para hacerle frente. En la actualidad está aprobado el uso del amivantamab como segunda línea en caso de aparecer alguna Ex20Ins, ya que presenta mejores resultados en comparación a ITK y al uso de QT.

#### 5.3.2. *Resistencias EGFR independientes*

Las resistencias independientes son un conjunto de mutaciones las cuales no suceden directamente en el receptor EGFR, si no que mediante diferentes mecanismos moleculares permiten a las células cancerosas sobreponerse a la inhibición del receptor. De esta manera, se estimulan diferentes rutas de señalización que promueven la actividad tumoral por vías paralelas al EGFR<sup>12,18</sup> (**Figura 5**).

### *5.3.2.1. Amplificación MET*

El receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (MET) pertenece a la familia de los receptores de TK y su actividad se basa en la activación del receptor ErbB3, es decir, si el MET reconoce su ligando, el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), estimulará la activación del receptor ErbB3 induciendo la cascada de señalización mediada por PI3K/Akt. Uno de los procesos de resistencia frente a ITK es la sobreexpresión de este receptor, que consigue hacer un *baipás* a la activación mediante EGFR inutilizando su inhibición, ya que la ruta se mantendrá activa, pero mediante otro receptor. En poblaciones tumorales con mutaciones comunes de EGFR hasta un 4% de células suelen expresar mutaciones que inducen una sobreexpresión de MET. En condiciones normales, estos clones tumorales serán una minoría, pero una vez se comienza a administrar algún ITK, se induce una presión selectiva muy fuerte que favorece que este 4% sea el clon más resistente, y pasado el tiempo suficiente, consiga sobreponerse al resto. Al final se llega a un escenario donde estos clones, minoritarios en un principio, se sitúan como los clones principales del tejido tumoral inhabilitando el uso de ITK<sup>12,13,18,19</sup>.

Las resistencias mediadas por MET son la principal causa de fracaso terapéutico del osimertinib. Por ello, terapias que inhiban simultáneamente los receptores EGFR y MET son muy interesantes. En esta línea se encuentra el amivantamab, cuyos estudios se han centrado en pacientes con Ex20Ins, pero en base a su mecanismo de acción, y a su avanzado estado de desarrollo, su uso en este tipo de resistencias lo convierte en una alternativa prometedora<sup>16,17,35</sup>.

### *5.3.2.2. Amplificación de otros receptores de TK*

La sobreexpresión de MET no es el único mecanismo de resistencia basado en la amplificación de receptores TK. Se encuentra otra gran variedad de receptores con actividad TK, de la misma familia que el EGFR, que generan los mismos resultados negativos, aunque su frecuencia es más reducida. Entre estos receptores destacan especialmente los ErbB2 y ErbB3<sup>13,18</sup>.

La resistencia mediada por ErbB2 o HER2 es análoga a la resistencia por amplificación de MET. Durante la administración de ITK se genera una presión en el medio que favorece la supervivencia de aquellos clones que muestran el receptor HER2 amplificado, ya que consigue una mayor activación de la ruta PI3K/Akt, sin verse afectados por los inhibidores de EGFR. La relevancia de esta resistencia es limitada ya que sólo se presenta en el 2% - 5% de los pacientes<sup>12,13</sup>. En este caso, debido al extenso conocimiento sobre este receptor por su gran

implicación en otros tipos de cáncer, se encuentran en investigación diferentes terapias basadas en anticuerpos conjugados centrados en el trastuzumab, anticuerpo monoclonal selectivo de HER2, que están obteniendo resultados prometedores<sup>13,20</sup>. A pesar de esto, todavía no han llegado a ensayos clínicos de fase III, por lo que su aplicación en la clínica deberá esperar algunos años y su estudio queda fuera de esta revisión.

El receptor ErbB3 es ciertamente diferente al ErbB2, incluso al EGFR, ya que consigue la activación de PI3K de forma directa uniéndose a su subunidad p85 (los otros receptores consiguen esta activación mediante proteínas intermedias). De esta manera, la activación de la ruta es muy potente encontrando que la sobreexpresión del receptor o de cualquiera de sus ligandos; la disminución en la síntesis de la ErbB3 fosfatasa encargada de reducir los niveles del receptor activo; o incluso la formación de dímeros con el receptor ErbB2, son diferentes mecanismos que pueden conferir resistencia al tratamiento con ITK<sup>12</sup>. A pesar del gran potencial tumoral del receptor, sus mutaciones son poco frecuentes, lo que implica que en la actualidad no haya esquemas terapéuticos que se encuentren en fases avanzadas de estudio<sup>19,20</sup>.

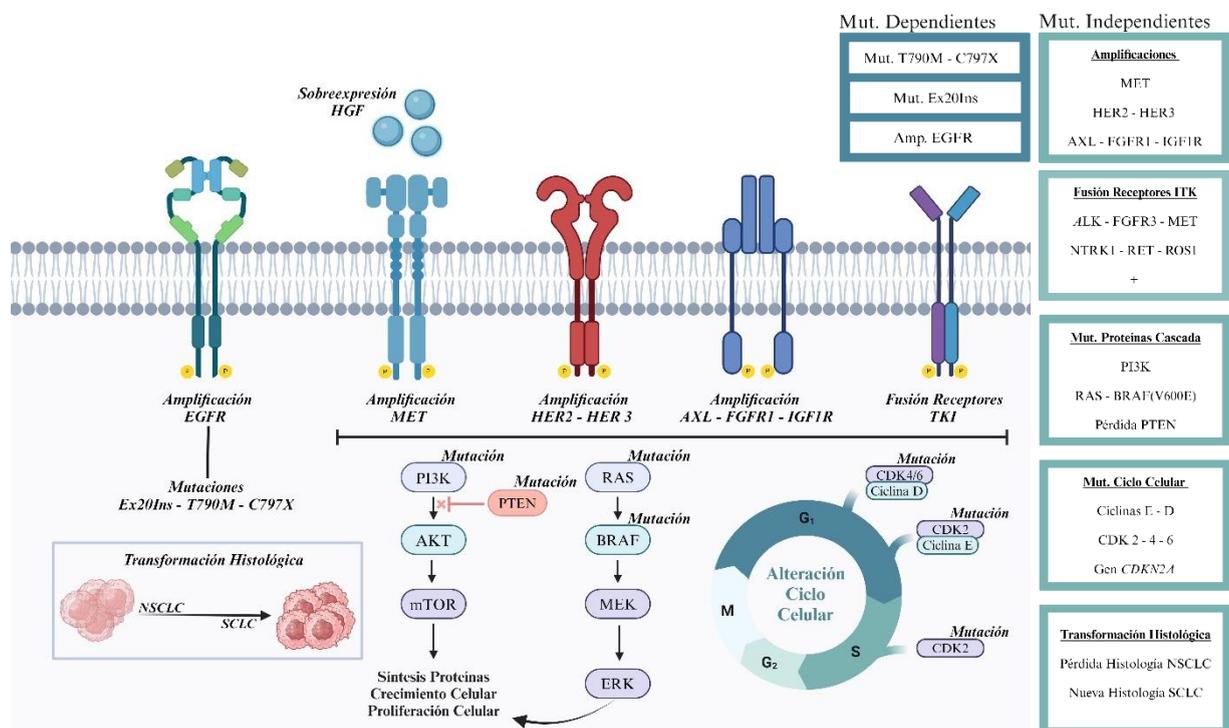
Finalmente, se encuentran otros receptores cuyo conocimiento todavía es limitado que también se pueden encontrar sobreexpresados y pueden ejercer resistencias frente a los ITK, aunque su abordaje terapéutico todavía es poco conocido al igual que su frecuencia (que en todo caso es muy reducida). Entre estos receptores se encuentran el IGF1R, AXL o la fusión oncogénica entre receptores (ALK, RET, ROS1, NTRK1, MET, FGFR3, entre otros)<sup>18,20</sup>.

### 5.3.2.3. *Mutaciones independientes*

Las resistencias independientes no sólo aparecen mediante receptores en la región extracelular, también pueden suceder mutaciones que modifiquen proteínas intracelulares que estimulen una actividad constitutiva de las rutas de señalización reguladas por EGFR; o alteraciones en proteínas que regulen el ciclo celular (**Figura 5**). En ambos casos, la variedad de mutaciones es muy amplia y su frecuencia limitada<sup>12</sup> (**Anexo XI**). En la actualidad, el abordaje clínico de estas mutaciones se basa en moléculas que inhiben de forma selectiva cada una de las proteínas, por ello, se necesita un gran arsenal de moléculas para poder afrontar cada caso específico. Debido a esto, todos estos estudios se encuentran en fases muy tempranas, tanto en fase preclínica o fase I, por lo que, el conocimiento es limitado y el posible abordaje específico de estas mutaciones no es una alternativa que se espere en un futuro cercano o a medio plazo<sup>13,16,19</sup>.

### 5.3.2.4. Cambio histológico

Finalmente, hay un último proceso que puede generar resistencia, cuya frecuencia oscila entre un 4% al 15%. Este mecanismo consta del cambio histológico del tumor de un NSCLC a un SCLC, el cual presenta características muy distinguidas, mucho más agresivas, y requiere de un abordaje terapéutico completamente diferente<sup>19</sup>. Este proceso es poco conocido, aunque una estrategia para poder predecir este suceso es el estudio de los genes *RBI* y *TP53*, ya que en todos los estudios realizados en los que ha sucedido un cambio histológico se han encontrado estos dos genes mutados<sup>17,19</sup>. En este tipo de resistencia, tampoco se encuentra ninguna línea específica y deben seguirse las recomendaciones generales para el tratamiento del SCLC<sup>12,17,20</sup>.



**Figura 5.** Esquema representativo de las principales mutaciones dependientes e independientes frente a los tratamientos con ITKs. Imagen de elaboración propia diseñada con el software BioRender.

### 5.4. Tratamiento de segunda línea frente a EGFR mutado resistente

Una vez aparecen las resistencias frente a la primera, segunda y tercera generación de ITK es necesario cambiar el tratamiento, lo cual es muy variable ya que depende del tipo de mutación de resistencia que presente el paciente. El mayor inconveniente es que en muchas ocasiones no es posible conocer exactamente la mutación de resistencia presente, en estos casos la terapia será de carácter genérico basada en QT lo cual muestra resultados muy limitados<sup>13,18,20</sup>. Es por esto que, es esencial desarrollar técnicas moleculares para poder caracterizar correctamente las mutaciones de resistencia y desarrollar nuevas terapias dirigidas hacia estos mecanismos.

En la actualidad, sólo un esquema de segunda línea ha mostrado eficacia superior a la QT en pacientes resistentes a ITK, con resultados respaldados por ensayos clínicos de fase III, el amivantamab<sup>37</sup>. Por otro lado, se han estudiado otros esquemas de los cuales se esperaba cierta eficacia lo cual no se cumplió, la combinación de QT + anticuerpos inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) han sido en los últimos años uno de los principales fracasos en la investigación frente a las resistencias de EGFR<sup>19</sup> (**Anexo XII**). Debido a la ausencia de esquemas selectivos, más allá del amivantamab, en última instancia el tratamiento de elección para pacientes con EGFR resistente a ITK será la QT que se utilizará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, momento en el que finalmente el paciente será valorado para comenzar con cuidados paliativos<sup>4</sup>.

#### **5.4.1. Amivantamab**

El amivantamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico completamente humano que presenta afinidad frente al EGFR y MET de manera simultánea, gracias a presentar un brazo selectivo en la región variable para cada receptor<sup>38</sup>. Su mecanismo de acción consta de tres funciones que incluyen: la inhibición de los dos receptores, bloqueando su dimerización y por ende su activación; la inducción de la degradación del EGFR y MET disminuyendo su densidad en la membrana plasmática de las células tumorales; y la estimulación del sistema inmune. La respuesta potenciada del sistema inmune se consigue gracias a la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC) que favorece la actividad de las *natural-killer* y la estimulación de procesos de trogocitosis. De manera adicional, también se ha detectado cierta actividad de fagocitosis y liberación de citoquinas mediadas por anticuerpo como mecanismos secundarios. Aunque no todos los mecanismos ocurren siempre de manera simultánea, la capacidad inmunomoduladora e inhibitoria del fármaco es muy potente, situándolo como una alternativa eficaz en el abordaje del NSCLC con mutaciones en EGFR y/o MET<sup>37,38</sup> (**Anexo XIII**).

Una de las ventajas del uso del amivantamab es que se une a la región extracelular del EGFR, por lo que su acción es independiente de las mutaciones presentes en la región intracelular. Otra ventaja es que su actividad no solo sucede cuando se une a los dos receptores, en caso de unirse solo a uno de ellos, sigue siendo capaz de bloquear las rutas de señalización y efectuar una inhibición y degradación completa<sup>37,38</sup>.

El amivantamab fue aprobado en 2021 e indicado como segunda línea en pacientes con NSCLC avanzado con EGFR mutado con resistencia inducida por Ex20Ins, que hubieran mostrado

progresión una vez en tratamiento con QT<sup>39</sup>. El abordaje terapéutico de pacientes con Ex20Ins hasta la aprobación del amivantamab se realizaba mediante QT, ya que no se había encontrado otro fármaco eficaz frente a esta situación. Debido a esto, la OS de estos pacientes se situaba entre 16,2 a 24,3 meses con una tasa de supervivencia a 5 años de tan solo el 8%. Estos datos contrastan con la OS que presentan los pacientes que muestran mutaciones comunes cuyas tasas de supervivencia se establecen en 38,6 meses. Esta gran diferencia denota la relevancia de desarrollar terapias dirigidas para pacientes con mutaciones no comunes o de resistencia<sup>39</sup>.

La aprobación del amivantamab se realizó tras los resultados del ensayo CHRYSALIS, un ensayo de fase I en el cual se estudiaban múltiples regímenes posológicos y diferentes combinaciones con el nuevo fármaco. Debido a los resultados favorables obtenidos, desde las agencias reguladoras se proporcionó una autorización condicional de comercialización. Este tipo de autorizaciones presentan un carácter provisional, que permite el uso del fármaco a pesar de que todavía sea poco conocido, pero es capaz de cubrir una necesidad terapéutica que carece de otra alternativa. Tras esto, en el año 2023 se publicaron dos ensayos de fase III cuyos resultados iban a dictar el futuro del amivantamab<sup>38,39</sup> (PAPILLON<sup>39</sup> y MARIPOSA-II<sup>40</sup>).

#### *5.4.1.1. PAPILLON*

En el ensayo PAPILLON se quiso ampliar el conocimiento sobre el uso del amivantamab en pacientes con Ex20Ins. A diferencia del uso aprobado del amivantamab en monoterapia en segunda línea, en el ensayo se estudió la eficacia del uso combinado del amivantamab + QT en primera línea frente a QT (la única primera línea aceptada en pacientes con Ex20Ins). Los resultados obtenidos (**Tabla 2**) mostraron una mejoría estadísticamente significativa a favor de la terapia combinada del amivantamab + QT frente a la QT, 12,9 meses vs 6,9 meses mostrando un HR de 0,38<sup>39</sup>, lo que evidencia la gran eficacia y relevancia del tratamiento. Estos resultados apoyaban los ensayos clínicos previos y sustentaban el uso del amivantamab en este tipo de pacientes. Un dato destacable es que a los 18 meses de seguimiento el 31% de pacientes del grupo intervención todavía mantenían el tumor sin progresión, mientras que solo el 3% del grupo con QT mostraba estos mismos resultados<sup>39</sup>.

Los beneficios de la terapia también se mostraron en la duración de la respuesta y en la reducción de la lesión tumoral que fue superior en el grupo combinado. Todo esto sumado, junto con una toxicidad manejable que solo obligó a suspender el amivantamab en un 7% de

los pacientes, remarca como el uso del amivantamab junto con QT permite un mejor tratamiento de los pacientes con Ex20Ins en primera línea, en comparación al uso de QT en monoterapia<sup>39</sup>.

#### 5.4.1.2.MARIPOSA-II

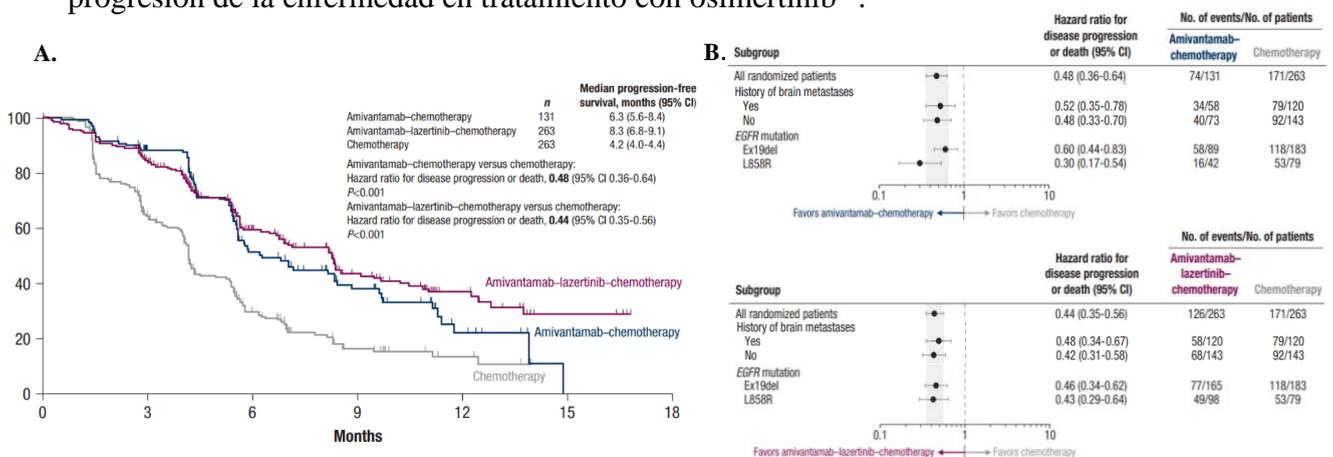
El uso del amivantamab se ha estudiado en múltiples combinaciones, desde su aplicación en monoterapia, su combinación con QT, su uso concomitante con lazertinib (un ITK de tercera generación análogo del osimertinib) o incluso en terapia triple basada en amivantamab + QT + lazertinib<sup>40</sup>. La combinación con lazertinib permite un abordaje clínico completo, ya que ambos fármacos actúan de manera sinérgica reduciendo la capacidad proliferativa de las células tumorales. Además, el lazertinib al ser un ITK de tercera generación muestra una lipofilia elevada que le permite atravesar fácilmente la BHE pudiendo actuar sobre las posibles lesiones metastásicas, lo cual aumenta aún más el potencial beneficio de la terapia<sup>40</sup>. Además del lazertinib, el uso de QT desde ensayos tempranos ha mostrado potenciar el beneficio del anticuerpo biespecífico, y como se ha visto en el ensayo FLAURA II, la combinación de ITKs de tercera generación con QT también favorece la eficacia del tratamiento y retrasa la aparición de resistencias<sup>38,40</sup>. En base a toda esta experiencia, la combinación de los tres fármacos podría ser una terapia que aunara los beneficios de cada esquema individual a favor del paciente. Bajo este contexto se desarrolló el ensayo MARIPOSA II.

El ensayo MARIPOSA-II<sup>38</sup> (**Tabla 2**) quiso ampliar el conocimiento sobre el amivantamab más allá de los pacientes con Ex20Ins. Por ello, la población de estudio fueron pacientes con EGFR con mutaciones comunes en estadios avanzados que hubieran fracasado en la terapia con osimertinib. De esta manera, el ensayo podría proponer una nueva segunda línea independiente a la mutación de resistencia, en contra del uso de QT. El diseño del ensayo constó de tres brazos, dos de ellos de intervención y uno control de QT, que actualmente es el tratamiento estándar para este tipo de pacientes. Respecto a los brazos intervención, uno de ellos se formó por amivantamab + lazertinib + QT (AL-QT) y el otro amivantamab + QT (A-QT), estos grupos se compararían de forma independiente con el grupo control, pero no entre ellos<sup>38</sup>.

Los resultados obtenidos en términos de eficacia, de nuevo, fueron positivos para el uso de amivantamab frente a QT, en concreto, las PFS encontradas para AL-QT, A-QT y QT fueron, 8,3 meses y 8,2 meses vs 4,2 meses<sup>38</sup> (**Figura 6**). Lo que resulta en unos HR comparado con la QT de 0,42 para AL-QT y 0,48 para A-QT<sup>38</sup>. Estos resultados se mantuvieron para todos los subgrupos en rangos similares. En base a estos datos, se puede indicar que el uso de los

esquemas AL-QT y A-QT consiguen una mejoría en el tratamiento estadísticamente significativa. Un aspecto destacable, es que en aquellos pacientes con metástasis en el SNC el beneficio obtenido tanto con AL-QT y A-QT fue idéntico, 12,5 vs 12,8 meses (ambos notablemente superiores a la PFS en el grupo control que fue de 8,3 meses), lo que cuestiona la necesidad de usar el lazertinib. La idea de añadir el lazertinib se basa en que teóricamente podría cubrir las lesiones metastásicas en el SNC de manera efectiva ya que el amivantamab no se espera que pueda atravesar la BHE. Esto contrasta con lo observado, la terapia de A-QT es capaz por si sola de obtener los mismos resultados que la terapia triple AL-QT<sup>38</sup> (Figura 6).

La decisión de añadir o no lazertinib es importante debido a que los pacientes que llegan a estadios avanzados de NSCLC presentan un estado de salud bajo, por lo que la toxicidad debe evaluarse con detenimiento. Todos los esquemas al presentar QT ya se presuponen que mostrarán una toxicidad elevada, lo cual se reflejó en los datos. La tasa de RAMs de grado 3 o superior fue 92% para AL-QT, 72% para A-QT y un 48% para QT<sup>38</sup>. Las RAMs más frecuentes fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia y leucopenia. La severidad de estas reacciones fue notable, lo que se tradujo en porcentajes significativamente superiores de abandono de alguno de los fármacos en los grupos intervención, especialmente en el AL-QT con un 34% que contrasta con el 18% del grupo A-QT y 4% del grupo de QT<sup>38</sup>. A pesar de esto, debido a que las toxicidades hematológicas son frecuentes en todos los esquemas con QT, ya se conocen múltiples protocolos que permiten controlarlas. Esto se reflejó en que las tasas de abandono de todo el tratamiento fueron bajas para todos los grupos, con un 10% para el grupo AL-QT y un 8% para A-QT. Así, los buenos resultados en eficacia son seguidos de una toxicidad aceptable, especialmente en el grupo A-QT, lo que dispone al amivantamab como una posible alternativa de segunda línea, más eficaz que la QT en monoterapia, en aquellas personas que presenten progresión de la enfermedad en tratamiento con osimertinib<sup>38</sup>.



**Figura 6.** Resultados del ensayo MARIPOSA II<sup>40</sup>. A) Curva de Kaplan-Meier que muestran los resultados de PFS en la población total. B) Comparación de la respuesta obtenida en el subgrupo de pacientes con metástasis en el SNC y en los subgrupos correspondientes al tipo de mutación común que albergaban los pacientes<sup>40</sup>. Figura adaptada de Passaro A, et al. 2024<sup>40</sup>.

**Tabla 2.** Resumen de todos los ensayos clínicos de fase III con relevancia para el tratamiento de NSCLC con EGFR mutado y resistente. Todos los resultados son otorgados con un intervalo de confianza del 95%. No conocido (NC). La posología y los esquemas de mantenimiento son explicados en el material suplementario (**Anexo XIV**). *Tabla de elaboración propia.*

Nombre Estudio (Año/Fase/Nº pacientes)	Tipo pacientes	Brazos	Variable principal	Resultados OS (meses)	Resultados PFS (meses)	Toxicidad Grado 3 o superior / Tasa abandono	ESMO Score			
<b>AURA 3</b> <sup>22</sup> (2020/III/419)	EGFR + avanzado T790M que ha fracasado con ITK de 1º y 2º generación	Osimertinib	QT	PFS	26,80 (23,5 – 31,1) Vs 22,50 (20,20 – 28,80)	HR = 0,87 (0,67 – 1,12)	10,10 (8,30 – 12,30) Vs 4,40 (4,20 – 5,60)	HR = 0,30 (0,23 – 0,41)	23% vs 47% 7% vs 10%	4
<b>FLAURA</b> <sup>22</sup> (2019/III/556)	EGFR + mutaciones Ex19del y L858R	Osimertinib	Gefitinib o Erlotinib	PFS	38,6 (34,5 – 41,8) Vs 31,8 (26,6 – 36,0)	HR = 0,80 (0,64 – 1)	18,90 (15,20 – 21,40) Vs 10,20 (9,60 – 11,10)	HR = 0,46 (0,37 – 0,57)	42% vs 47% 15% vs 18%	4
<b>ACHILLES</b> <sup>41</sup> (2023/III/109)	EGFR+ avanzado con mutaciones no comunes	Afatinib diario 30mg / 40mg	QT	PFS	NC	NC	10, 60 (NC) Vs 5,70 (NC)	HR = 0,42 (0,26 – 0,69)	44% vs 37% NC	4
<b>NEJ009</b> <sup>33</sup> (2019/III/345)	EGFR+ mutaciones Ex19del, L858R y no comunes	Gefitinib + QT	Gefitinib	OS/PFS	52,20 (44,00 – NC) Vs 38,8 (31,10 – 50,8)	HR = 0,69 (0,50 – 0,93)	20,93 (17,97 – 24,20) Vs 11,17 (8,97 – 13,40)	HR = 0,49 (0,39 – 0,62)	65,3% vs 53% 11% vs 10%	4
<b>FLAURA II</b> <sup>34</sup> (2023/III/557)	EGFR+ estadios IIIb o IV sin tratamiento previo	Osimertinib +QT	Osimertinib	PFS	NC (38,80 – NC)* Vs 36,70 (33,20 – NC)*	HR = 0,75* (0,57 – 0,97)	25,50 (24,7 – NC) Vs 16,70 (14,1 – 21,3)	HR = 0,62 (0,49 – 0,79)	64% vs 27% 11% vs 6%	3
*Población estudiada: 41%										
<b>RELAY</b> <sup>25</sup> (2019/III/449)	EGFR + estadio IV sin tratamiento previo	Erlotinib + Ramucirumab	Erlotinib	PFS	NC	NC	19,40 (15,40 – 21,60) Vs 12,40 (11,00 – 13,50)	HR = 0,59 (0,46 – 0,76)	72% vs 54% 17% vs 13%	3
<b>NEJ026</b> <sup>26</sup> (2019/III/224)	EGFR + estadio IV sin tratamiento previo	Erlotinib + Bevacizumab	Erlotinib	PFS	50,70 (37,30 – NC) Vs 46,20 (38,20 – NC)	HR = 1,01 (0,68 – 1,49)	16,90 (14,20 – 21,00) Vs 13,30 (11,10 – 15,30)	HR = 0,61 (0,42 – 0,88)	88% vs 46% NC	2
<b>ARTEMIS</b> <sup>27</sup> (2021/III/157)	EGFR + estadio IV sin tratamiento previo	Erlotinib + Bevacizumab	Erlotinib	PFS	36,20 (32,50 – 42,40) Vs 31,60 (27,20 – 40,00)	HR = 0,92 (0,69 – 1,23)	17,90 (15,20 – 19,90) Vs 11,20 (9,70 – 13,80)	HR = 0,55 (0,41 – 0,73)	55% vs 26% NC	2
<b>CHECKMATE-722</b> <sup>42</sup> (2024/III/284)	EGFR + estadio IV con progresión tras ITK (Independiente expresión PD-L1)	Nivolumab + QT	QT	OS/PFS	19,40 (16,10 – 21,00) Vs 15,90 (14,00 – 18,80)	HR = 0,82 (0,61 – 1,10)	5,6 (4,50 – 6,80) Vs 5,4 (4,40 – 5,60)	HR = 0,75 (0,56 – 1,00)	45% vs 29% 15% vs 8%	-
<b>KEYNOTE-789</b> <sup>43</sup> (2024/III/492)	EGFR + estadio IV con progresión tras ITK (Independiente expresión PD-L1)	Pembrolizumab + QT	QT	OS/PFS	15,9 (13,70 – 18,80) Vs 14,70 (12,70 – 17,10)	HR = 0,84 (0,69 – 1,02)	5,6 (5,50 – 5,80) Vs 5,5 (5,40 – 5,60)	HR = 0,80 (0,65 – 0,97)	44% vs 39% NC	1
<b>PAPILLON</b> <sup>39</sup> (2023/III/306)	EGFR + avanzado con Ex20Ins sin tratamiento previo	Amivantamab + QT	QT	PFS	NC	NC	11,40 (9,80 – 13,70) Vs 6,70 (5,60 – 7,30)	HR = 0,40 (0,30 – 0,53)	37% vs 31% 24% vs 10%	3
<b>MARIPOSA-II</b> <sup>40</sup> (2024/III/636)	EGFR + estadio IV con progresión tras ITK (Osimertinib)	Amivantamab + Lazertinib + QT Amivantamab + QT	QT	PFS	NC	HR = 0,96/0,77* (0,67/0,49 – 1,35/1,21)	8,3/8,2 (7,1/6,8 -9,9/10,9) Vs 4,2 (4,0 – 4,5)	HR = 0,38/0,41 (0,30 – 0,48/0,54)	92%/72% vs 48% 34%/18% vs 4%	2/3
*Datos prematuros										

## CONCLUSIONES

Tras haber realizado la revisión sistemática, y en base a los tres objetivos principales establecidos se puede concluir:

- I. El uso de ITK ha revolucionado el tratamiento en primera línea de pacientes con NSCLC con EGFR mutado. El osimertinib ha mostrado ser una alternativa altamente eficaz, respaldado por el ensayo FLAURA en el que demostró la gran validez del fármaco obteniendo una mejoría en la PFS y en la OS comparado con otros ITK; y en el ensayo AURA3 donde se validó su superioridad frente a QT. A pesar de estos buenos resultados, los tumores acabarán desarrollando mutaciones de resistencia que inutilizan esta línea de tratamiento. En este aspecto, ensayos como FLAURA II<sup>34</sup> o los esquemas con IAG sugieren el uso de terapias combinadas para retrasar la aparición de las resistencias y con esto prolongar la vida de los pacientes.
- II. Las mutaciones de resistencias frente a los ITK se pueden clasificar en dependientes e independientes. Entre las mutaciones dependientes la T790M adquirió gran importancia al inhabilitar el uso de las primeras generaciones de ITK, pero tras el desarrollo del osimertinib se ha podido abordar eficazmente. No obstante, la presencia de nuevas mutaciones como C797X o las Ex20Ins todavía presentan un reto importante. El desarrollo de la cuarta generación de ITK o recientemente la inclusión del amivantamab aparentan ser opciones prometedoras. Por otro lado, las mutaciones independientes presentan una heterogeneidad tan amplia como el número de fármacos en investigación. Por ello, la relevancia del amivantamab es notable ya que ha abierto una nueva línea de posibles tratamientos que pueden ser eficaces no solo a una resistencia, si no a un gran número de ellas de manera simultánea<sup>38-40</sup>.
- III. Las alternativas de segunda línea son escasas. Este aspecto es todavía más complejo debido al fracaso de los ICI, un esquema que prometía situarse como una alternativa sólida que nunca se cumplió. En la actualidad, solo se encuentra el amivantamab que gracias a los resultados de PAPILLON y MARIPOSA-II ha podido demostrar su eficacia no solo en pacientes con Ex20Ins, también en pacientes con múltiples mutaciones de resistencia. Estos resultados tan alentadores, asociados a una toxicidad aceptable, están acercando al amivantamab a situarse como un *standard of care* en la segunda línea ofreciendo una alternativa, por primera vez, mucho más eficaz que la QT utilizada actualmente<sup>44</sup>.

Finalmente, a pesar de los avances en el tratamiento del NSCLC con EGFR mutado, la supervivencia de los pacientes sigue siendo reducida. En el futuro, se plantean alternativas como el uso de vacunas antitumorales o terapias genéticas que podrían transformar drásticamente el tratamiento<sup>45,46</sup>. Hasta ese momento, hay que focalizar esfuerzos en el desarrollo de terapias que consigan retrasar la aparición de resistencias, y en el momento que aparezcan, poder identificarlas y tratarlas de manera efectiva. Todo ello con el objetivo último de prolongar la supervivencia de los pacientes asociado a una calidad de vida aceptable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel, R. L., Giaquinto, A. N. & Jemal, A. Cancer statistics, 2024. *CA: a cancer journal for clinicians* vol. 74 12-12–49. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21820> (2024).
2. Merino M, Pintado A, Ruiz M, Espinosa M & Marín J. Revisión de Fármacos: Cáncer de pulmón. Entrevista clínica y atención farmacéutica al paciente oncohematológico. Disponible en: <https://doi.org/10.1006/j.annonc.2021.15.127> (2021).
3. Bade, B. C. & S, D. C. C. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in chest medicine* vol. 41 1-1–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001> (2020).
4. Jaiyesimi, I. A. *et al.* Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 42 e1-e1–e22. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02744> (2024).
5. Mithoowani, H. & Febbraro, M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Current oncology (Toronto, Ont.)* vol. 29 1828-1828–1839. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/curroncol29030150> (2022).
6. Majem, M. *et al.* SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* vol. 21 3-3–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1> (2019).
7. Lababede, O. & Meziane, M. A. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *The oncologist* vol. 23 844-844–848. Disponible en: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0659> (2018).
8. Morganti, S. *et al.* Next Generation Sequencing (NGS): A Revolutionary Technology in Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Cancer. *Advances in experimental medicine and biology* vol. 1168 9-9–30. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-24100-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-24100-1_2) (2019).
9. Gwin, W., Disis, M. & Ruiz-Garcia, E. Immuno-Oncology in the Era of Personalized Medicine. *Advances in experimental medicine and biology* vol. 1168 117-117–129. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-24100-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-24100-1_8) (2019).
10. Alexander, M., Kim, S. Y. & Cheng, H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung* vol. 198 897-897–907. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00407-5> (2020).
11. Jaiyesimi, I. A. *et al.* Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* JCO2302746–JCO2302746. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02746> (2024).

12. Liu, Q. *et al.* EGFR-TKIs resistance via EGFR-independent signaling pathways. *Molecular cancer* vol. 17 53. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0793-1> (2018).
13. Laface, C. *et al.* The Resistance to EGFR-TKIs in Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Application of New Therapeutic Strategies. *Pharmaceutics* vol. 15. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061604> (2023).
14. Uribe, M. L., Marrocco, I. & Yarden, Y. EGFR in Cancer: Signaling Mechanisms, Drugs, and Acquired Resistance. *Cancers* vol. 13. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13112748> (2021).
15. Sigismund, S., Avanzato, D. & Lanzetti, L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Molecular oncology* vol. 12 3-3–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12155> (2018).
16. Papini, F. *et al.* Hype or hope - Can combination therapies with third-generation EGFR-TKIs help overcome acquired resistance and improve outcomes in EGFR-mutant advanced/metastatic NSCLC? *Critical reviews in oncology/hematology* vol. 166 103454. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103454> (2021).
17. Kitadai, R. & Okuma, Y. Treatment Strategies for Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Common and Uncommon EGFR Mutations: Drug Sensitivity Based on Exon Classification, and Structure-Function Analysis. *Cancers* vol. 14. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers14102519> (2022).
18. Fu, K., Xie, F., Wang, F. & Fu, L. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. *Journal of hematology & oncology* vol. 15 173. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01391-4> (2022).
19. Passaro, A., Jänne, P. A., Mok, T. & Peters, S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nature cancer* vol. 2 377-377–391. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00195-8> (2021).
20. He, J., Huang, Z., Han, L., Gong, Y. & Xie, C. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review). *International journal of oncology* vol. 59. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5270> (2021).
21. Malapelle, U. *et al.* Osimertinib. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer* vol. 211 257-257–276. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_18) (2018).
22. Ramalingam, S. S. *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *The New England journal of medicine* vol. 382 41-41–50. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662> (2020).
23. Mok, T. S. *et al.* Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England journal of medicine* vol. 376 629-629–640. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674> (2018).
24. Conforti, F. *et al.* EGFR-TKI Plus Anti-Angiogenic Drugs in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JNCI cancer spectrum* vol. 4 pkaa064–pkaa064. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa064> (2020).
25. Nakagawa, K. *et al.* Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* vol. 20 1655-1655–1669. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30634-5) (2019).
26. Saito, H. *et al.* Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of

- an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* vol. 20 625-625–635. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30035-X) (2019).
27. Zhou, Q. *et al.* Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, EGFR-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): A multicenter phase 3 study. *Cancer cell* vol. 39 1279-1279-1291.e3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.005> (2021).
  28. Nakagawa, K. *et al.* Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* vol. 20 1655-1655–1669. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30634-5) (2019).
  29. Zhou, Q. *et al.* Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, EGFR-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): A multicenter phase 3 study. *Cancer cell* vol. 39 1279-1279-1291.e3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.005> (2021).
  30. Saito, H. *et al.* Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* vol. 20 625-625–635. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30035-X) (2019).
  31. Conforti, F. *et al.* EGFR-TKI Plus Anti-Angiogenic Drugs in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JNCI cancer spectrum* vol. 4 pkaa064–pkaa064. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa064> (2020).
  32. Rocco, D., L, D. G., Palazzolo, G. & Gridelli, C. The role of antiangiogenic monoclonal antibodies combined to EGFR-TKIs in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with activating EGFR mutations: acquired resistance mechanisms and strategies to overcome them. *Cancer drug resistance (Alhambra, Calif.)* vol. 5 1016-1016–1024. Disponible en: <https://doi.org/10.20517/cdr.2022.77> (2022).
  33. Hosomi, Y. *et al.* Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 38 115-115–123. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01488> (2020).
  34. Planchard, D. *et al.* Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *The New England journal of medicine* vol. 389 1935-1935–1948. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434> (2023).
  35. Cooper, A. J., Sequist, L. V & Lin, J. J. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nature reviews. Clinical oncology* vol. 19 499-499–514. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00639-9> (2022).
  36. Dorta-Suárez, M. *et al.* The state of the art of EGFR exon 20 insertions in non-small cell lung cancer: Diagnosis and future perspectives. *Cancer treatment reviews* vol. 124 102671. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102671> (2024).
  37. Neijssen, J. *et al.* Discovery of amivantamab (JNJ-61186372), a bispecific antibody targeting EGFR and MET. *The Journal of biological chemistry* vol. 296 100641. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100641> (2021).
  38. Cho, B. C. *et al.* Amivantamab, an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Mesenchymal-epithelial Transition Factor (MET) Bispecific Antibody, Designed to Enable Multiple Mechanisms of Action and Broad Clinical Applications. *Clinical lung cancer* vol. 24 89-89–97. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clc.2022.11.004> (2023).
  39. Zhou, C. *et al.* Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *The New England journal of medicine* vol. 389 2039-2039–2051. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306441> (2023).

40. Passaro, A. *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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 35 77-77-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117> (2024).
41. Miura, S. *et al.* LBA66 Afatinib versus chemotherapy for treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: A phase III study (ACHILLES/TORG1834). *Annals of Oncology* **34**, S1310–S1311 (2023).
42. Mok, T. *et al.* Nivolumab Plus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer After Disease Progression on Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Final Results of CheckMate 722. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 42 1252-1252–1264. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01017> (2024).
43. Arter, Z. L. & Nagasaka, M. The Nail in the Coffin?: Examining the KEYNOTE-789 Clinical Trial's Impact. *Lung Cancer (Auckland, N.Z.)* vol. 15 1-1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/LCTT.S443099> (2024).
44. Boch, T., Köhler, J., Janning, M. & Loges, S. Targeting the EGF receptor family in non-small cell lung cancer-increased complexity and future perspectives. *Cancer biology & medicine* vol. 19. Disponible en: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0540> (2022).
45. Ma, H. Y. *et al.* Advances in CAR T Cell Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Current issues in molecular biology* vol. 45 9019-9019–9038. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cimb45110566> (2023).
46. García-Pardo, M. *et al.* Vaccine Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Vaccines* vol. 10. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines10050740> (2022).
47. Wang, C. *et al.* Clinical Outcomes of Afatinib Versus Osimertinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations: A Pooled Analysis. *The oncologist* vol. 28 e397-e397–e405. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad111> (2023).
48. Jiang, Y. *et al.* Afatinib for the Treatment of NSCLC with Uncommon EGFR Mutations: A Narrative Review. *Current oncology (Toronto, Ont.)* vol. 30 5337-5337–5349. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/curroncol30060405> (2023).
49. Miura, S. *et al.* LBA66 Afatinib versus chemotherapy for treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: A phase III study (ACHILLES/TORG1834). *Annals of Oncology* **34**, S1310–S1311 (2023).
50. Nogami, N. *et al.* IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* vol. 17 309-309–323. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.014> (2022).
51. Lee, A. T. M. & Nagasaka, M. CheckMate-722: The Rise and Fall of Nivolumab with Chemotherapy in TKI-Refractory EGFR-Mutant NSCLC. *Lung Cancer (Auckland, N.Z.)* vol. 14 41-41–46. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/LCTT.S408886> (2023).

## **Anexo I**

### **Índice de abreviaturas**

- A-QT:** Amivantamab + quimioterapia.
- AL-QT:** Amivantamab + lazertinib + quimioterapia.
- ATP:** Adenosina trifosfato.
- BHE:** Barrera hematoencefálica.
- CP:** Cáncer de pulmón.
- EGF:** Factor de crecimiento epidérmico.
- EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- ESMO:** *European Society of Medical Oncology*.
- HR:** *Hazard ratio*.
- ICI:** Anticuerpos inhibidores de puntos de control inmunitario.
- IAG:** Anticuerpos monoclonales.
- IQT:** Inmuno-quimioterapia.
- ITK:** Inhibidores de tirosina quinasa.
- MET:** Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos.
- NGS:** Secuenciación masiva de siguiente generación.
- NSCLC:** Cáncer de pulmón de célula no pequeña.
- OS:** Supervivencia global.
- PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.
- PD-L1:** Ligando de muerte programada 1.
- PFS:** Supervivencia libre de progresión.
- QT:** Quimioterapia.
- RAMs:** Reacciones adversas medicamentosas.
- RT:** Radioterapia.
- SCLC:** Cáncer de pulmón de célula pequeña.
- SNC:** Sistema nervioso central.
- SNP:** Polimorfismo de un solo nucleótido.
- TAC:** Tomografía axial computarizada.
- TGF- $\alpha$ :** Factor de crecimiento transformante alfa.
- TK:** Tirosina quinasa.

## Anexo II

### Clasificación TNM

**Tabla S1.** Clasificación de los tumores según su tamaño en función del sistema TNM 8° edición<sup>7</sup>. Tabla de elaboración propia.

<i>Categoría T</i>	<i>Tamaño (cm)</i>	<i>Subdivisiones</i>	<i>Tamaño (cm)</i>
<i>T0</i>	No hay evidencia de tumor	-	-
<i>T1</i>	<3cm	T1a	<1cm
		T1b	>1cm - <2cm
		T1c	>2cm - <3cm
<i>T2</i>	>3cm - <5cm	T2a	<3cm - <4cm
		T2b	>4cm - <5cm
<i>T3</i>	>5cm - <7cm	-	-
<i>T4</i>	>7cm	-	-

**Tabla S2.** Clasificación de los tumores según su extensión ganglionar en función del sistema TNM 8° edición<sup>7</sup>. Tabla de elaboración propia.

<i>Categoría N</i>	<i>Definición</i>
<i>N0</i>	No hay invasión nodular.
<i>N1</i>	Invasión de los ganglios ipsilaterales peribronquiales y/o hiliares.
<i>N2</i>	Invasión de los ganglios mediastinos y/o subcraniales.
<i>N3</i>	Invasión de los ganglios contralaterales mediastinos, contralaterales hiliares, contralaterales escalenos o supraventriculares.

**Tabla S3.** Clasificación de los tumores según la presencia de metástasis en función del sistema TNM 8° edición<sup>7</sup>. Tabla de elaboración propia.

<i>Categoría M</i>	<i>Definición</i>	<i>Subdivisiones</i>	<i>Localización</i>
<i>M0</i>	No hay lesiones metastásicas	-	-
<i>M1</i>	Se presentan una o varias lesiones metastásicas.	M1a	Presencia de una o varias lesiones torácicas.
		M1b	Lesión única extratorácica.
		M1c	Lesiones múltiples extratorácicas.

**Tabla S4.** Clasificación del estadiaje del tumor en función del sistema TNM 8ª edición<sup>7</sup>. Tabla de elaboración propia.

Estadio del tumor	Valoración TNM
IA	T1aN0M0 - T1bN0M0 – T1cN0M0
IB	T2aN0M0
IIA	T2bN0M0
IIB	T(1-2)N1M0 – T3N0M0
IIIA	T(1-2)N2M0 – T3N1M0 – T4N(0-1)M0
IIIB	T(1-2)N3M0 – T(3-4)N2M0
IIIC	T(3-4)N3M0
IVA	Cualquier T, cualquier N, M1(a-b)
IVB	Cualquier T, cualquier N, M1c

### Clasificación de toxicidad: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

**Tabla S5.** Resumen de los grados de toxicidad establecidos según el criterio *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Tabla de elaboración propia.

Grado Toxicidad	Gravedad	Definición
1	Leve	Sin toxicidad o toxicidad casi asintomáticas que no requieren de ninguna intervención clínica.
2	Moderada	Toxicidad que requiere de una pequeña intervención clínica (no invasiva) de carácter local o sistémica, sin necesidad de hospitalización.
3	Severa	Toxicidad clínicamente relevante que requiere de intervención clínica y potencialmente de hospitalización. No muestran un riesgo fatal de manera inmediata, pero debe tratarse adecuadamente.
4	Muy severa	Toxicidad con riesgo de resultar fatal, requiere de intervención urgente.
5	Fatal	Toxicidad que conlleva la muerte del paciente.

## Anexo III

### Tratamiento general del NSCLC sin mutaciones conductoras

#### *Estadios Rescatables*

Se muestran diferentes escenarios en los que la necesidad quirúrgica puede cambiar, pero en aquellos pacientes con estadios I o II en cualquiera de sus subtipos, la recomendación principal es realizar una lobectomía o resección anatómica pulmonar seguida de una resección de todos los ganglios linfáticos mediastinos. Una vez realizado el proceso quirúrgico se puede hacer uso de terapia adyuvante basada en platinos, especialmente en pacientes que hubieran mostrado un tumor mayor a 4cm<sup>2</sup>. De manera adicional al tratamiento farmacológico, puede plantearse el uso de RT en pacientes que muestren alto riesgo de recidiva tras la cirugía.

Una vez llegados al estadio IIIa la decisión de proceder mediante cirugía es más compleja, por ello, es crucial caracterizar adecuadamente el tumor para poder tomar la decisión óptima. De manera general, se comienza con terapia neoadyuvante basada en QT o QT + RT seguido de cirugía o si la respuesta es muy amplia se mantiene la QT + RT como terapia definitiva. El uso de la terapia neoadyuvante presenta como objetivo reducir el tamaño de la masa tumoral facilitando la posterior cirugía. Finalmente, tras la cirugía se podrá completar la terapia siguiendo un esquema adyuvante idéntico al de estadios inferiores con el objetivo de evitar posibles recidivas (**Figura 1**).

#### *Estadios no rescatables*

Confirmado el estadio no rescatable, y la ausencia de mutaciones conductoras, en caso de mostrar una expresión de PD-L1 mayor del 50% la primera línea de tratamiento será administrar anticuerpos inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) anti-PD-L1 o anti-PD-1 en monoterapia, normalmente se decantará sobre el pembrolizumab. Este uso de monoterapia fue concretado en múltiples estudios en los que el uso de ICI frente a QT mostraba mejores resultados tanto en supervivencia global (OS) y progresión libre de enfermedad (PFS)<sup>6,11</sup>. En pacientes que muestren una expresión de PD-L1 entre 1% al 49% o menor al 1%, la estrategia terapéutica debe basarse en pembrolizumab + pemetrexed + carboplatino. Esta estrategia fue comparada con ICI en monoterapia o QT ambas denotando peores resultados en comparación al esquema de IQT<sup>6,11</sup> (**Figura 1**).

La selección del tratamiento frente al NSCLC en base al subtipo celular es compleja ya que la mayoría de los estudios reclutan pacientes de manera independiente a la histología del tumor. El único cambio relevante es que en el NSCLC no escamoso los esquemas de IQT y QT se recomienda complementarlos con pemetrexed mientras que en el escamoso debe utilizarse paclitaxel o (nab)-paclitaxel junto con los platinos. Esta recomendación se mantiene de manera independiente a la expresión de PD-L1. En el caso de no conocer la histología concreta que muestra el tumor, la primera línea recomendada es inducción con platinos + pemetrexed, seguido de mantenimiento con pemetrexed en monoterapia<sup>10,11</sup>.

### ***Segunda línea de tratamiento***

La segunda línea de tratamiento en estadios no rescatables se recomienda en casos que la primera muestre toxicidad inaceptable o que el tumor muestre progresión (**Figura 1**). En estos casos, la decisión requiere de una evaluación general del estado del paciente, posibles comorbilidades, determinar la función de los órganos vitales y estudiar los tratamientos previos recibidos. En caso de que el paciente hubiera estado en tratamiento con pembrolizumab en monoterapia, la recomendación más aceptada es incorporar QT al tratamiento que varía en función de la histología, platino + pemetrexed si fuera no escamoso o platino + paclitaxel o (nab)-paclitaxel en caso de que fuera escamoso. Por otro lado, aquellos pacientes que hubieran recibido IQT la única alternativa estudiada es el uso de docetaxel en monoterapia. En caso de no ser candidato a docetaxel otros esquemas menos estudiados, pero con poca evidencia, son aquellos basados en taxanos destacando el posible uso de paclitaxel + bevacizumab<sup>6,11</sup>.

## Anexo IV

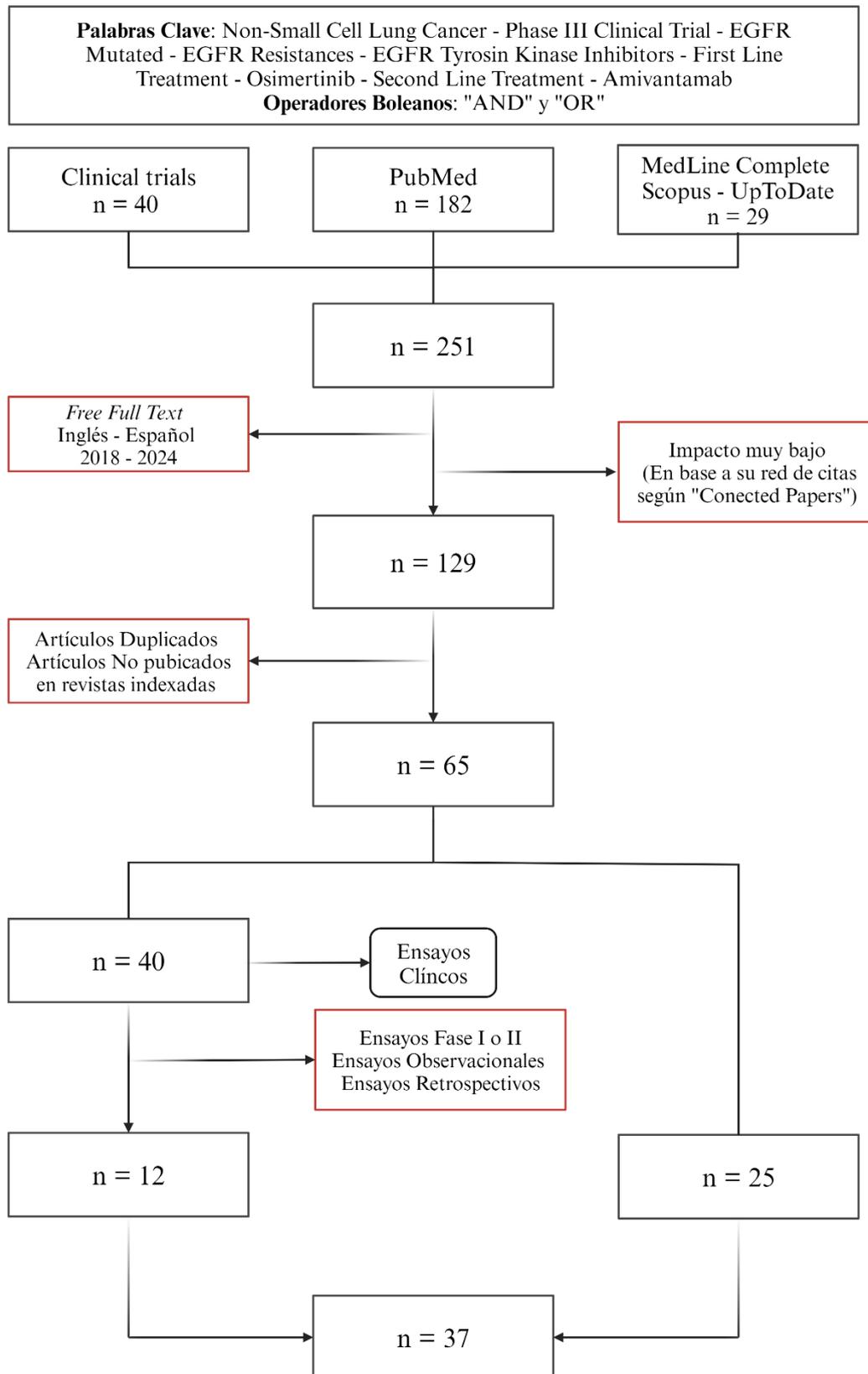
### *Resumen de las principales mutaciones conductoras*

**Tabla S6.** Resumen de las principales mutaciones conductoras que deben analizarse en el NSCLC. Datos clínicos obtenidos de las guías ASCO y NCNN. Tabla de elaboración propia.

\*Frecuencia, refiere al porcentaje de incidencia de cada una de las mutaciones en el total de pacientes diagnosticados con NSCLC.

<i>Mutación conductora</i>	<i>Frecuencia*</i>	<i>Terapia dirigida</i>	<i>Tratamiento de 1° línea</i>
<i>EGFR</i>	30,3%	Osimertinib	Terapia dirigida
<i>KRAS</i>	29,9%	Sotorasib	IQT (Pembrolizumab + QT)
<i>HER2</i>	6,5%	Trastuzumab deruxtecan	IQT (Pembrolizumab + QT)
<i>BRAF</i>	5,5%	Dabrafenib + trametinib Encorafenib + binimetinib	Terapia dirigida
<i>ALK</i>	4,4%	Brigatinib o lorlatinib	Terapia dirigida
<i>RET</i>	2,3%	Selpercatinib	Terapia dirigida
<i>MET</i>	2,5%	Capmatinib o tepotinib	Terapia dirigida o IQT

## Anexo V



**Figura S1.** Diagrama de flujo explicativo del proceso de selección de artículos científicos para la revisión sistemática, indicando los diferentes criterios de inclusión y exclusión utilizados para abordar los resultados del trabajo.

## Anexo VI

El protocolo ESMO-*Magnitud of Clinical Benefit Scale* es un sistema basado en listas de evaluación que permiten objetivar la relevancia clínica de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos. Estas listas de evaluación (*checklist*) recogen múltiples aspectos de los ensayos que ajustan el resultado hasta otorgar un valor numérico del 1 al 5 en tratamientos no definitivos (existe otra escala de evaluación para tratamiento de los que se espera un resultado definitivo). La relevancia clínica y la validez del beneficio aumenta progresivamente según se sube en la escala, siendo el nivel 5 una indicación de que los resultados mostrados son bastante fiables y el beneficio es muy probable.

Las listas utilizadas se dividen en dos, dependiendo la variable estudiada, en caso de utilizar la PFS se utiliza la escala de evaluación 2b; mientras que si el ensayo muestra resultados finales de OS la escala de evaluación será la 2a. Cada lista, a su vez, se divide en diferentes niveles en función de la PFS u OS esperada con el tratamiento control, y a partir de ahí se comienza a evaluar el ensayo. De manera general las listas se dividen en tres secciones:

Identificación del ensayo, es el primer apartado en el que se recoge información básica del ensayo para poder identificarlo adecuadamente.

Resultados principales, en esta sección se introduce el resultado obtenido en la variable de eficacia y dependiendo el beneficio que haya conseguido se otorgará una primera puntuación, que en caso de evaluar PFS será de 1 hasta 3; mientras que si se está utilizando la OS será de 1 hasta 4. Esta puntuación se obtiene mediante la “regla doble”, siguiendo el protocolo que indica ESMO, en el momento de seleccionar los resultados se debe tomar como referencia el límite inferior del intervalo del HR y el valor absoluto de mejora en la variable de estudio. Con este procedimiento se intenta reducir sesgos y aumentar la fiabilidad de la evaluación.

Ajuste de puntuación, una vez se ha obtenido la puntuación provisional esta podrá ajustarse en función de varios parámetros. La puntuación podrá aumentar o disminuir en función de si la toxicidad es mayor o menor que el grupo control, si se ha estudiado la calidad de vida como variable secundaria y se ha visto un beneficio o si durante el ensayo se ha realizado una interrupción temprana debido a los buenos resultados obtenidos. A partir de estos ajustes, la puntuación provisional se ajustará y se obtendrá la puntuación final (en la mayoría de ocasiones es un punto superior o inferior a la provisional).

Osimertinib

FLAURA

Osimertinib FLAURA

### PRELIMINARY SCORE

**CURATIVE**

Progression-Free Survival (PFS)

### ADJUSTMENTS

**Quality of life**

**Serious and disabling adverse effects**

Less serious adverse events observed

**Other adjustments**

Osimertinib FLAURA

### FINAL SCORE

**CURATIVE**

Overall Survival / Disease-Free Survival / Pathological Complete Response

**NON-CURATIVE**

Overall Survival

Progression-Free Survival (4)

Non-inferiority (Improved Quality of Life or Reduced Adverse Events) / Response Rate

Overall Response Rate / Duration of Response

Overall Survival / Disease-Free Survival / Pathological Complete Response

**INFORMATION**

Tumour type: Thoracic Malignancies  
 Therapeutic Indication: Previously untreated EGFR mutated (exon 19 deletion or L858R)  
 Experimental Arm: Osimertinib  
 Control Arm: Gefitinib or erlotinib

ESMO-MCBS

ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

**ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1  
 EVALUATION FORM 2A**

For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint of OS

**Name of study:** NEJ026

**Study medicine:** Erlotinib + Beva vs QT      **Indication:** NSCLC EGFR+

**First author:** Haruhiro Saito      **Year:** 2019      **Journal:** Lancet Onco.

**Name of evaluator:** Rubén Gauna González

Quality of life/Grade 3-4 toxicities\* assessment

Does secondary endpoint QoL show improvement?

Are there statistically significantly less grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?\*

\*This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea, diarrhoea, fatigue, etc. Mark with ✓ if relevant

Adjustments

- 01. Upgrade 1 level if improved QoL and/or less grade 3-4 toxicities impacting daily well-being are shown
- 02. If there is a long term plateau in the survival curve, and OS advantage continues to be observed at 7 years, also score according to form 1 (treatments with curative potential) and present both scores i.e. A/4.

<b>Final adjusted magnitude of clinical benefit grade</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

If median OS with the standard treatment >24 months

**GRADE 4**      HR ≤0.70 AND gain ≥9 months

Increase in 5 year survival alone ≥10%

**GRADE 3**      HR ≤0.70 AND gain ≥6-<9 months

**GRADE 2**      HR ≤0.70 AND gain ≥4-<6 months

HR >0.70-0.75 AND gain ≥4 months

**GRADE 1**      HR >0.75 OR gain <4 months

Mark with ✓ if relevant

<b>Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored)</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

Figura S2. Ejemplos de las plantillas ESMO-Magnitud of Clinical Benefit Scale utilizadas para el análisis de los ensayos clínicos.

## **Anexo VII**

### **Objetivos de Desarrollo sostenible (ODS)**

La investigación y desarrollo de nuevas terapias contra el NSCLC está muy asociada a conseguir algunos de los ODS definidos en la agenda 2030 por las Naciones Unidas. En particular, las terapias innovadoras para el NSCLC, como los tratamientos dirigidos a mutaciones específicas como EGFR, contribuyen directamente al ODS 3 (Salud y Bienestar), al mejorar la calidad de vida y aumentar las tasas de supervivencia de los pacientes. Además, estas terapias están alineadas con el ODS 9 (Industria, Innovación e Infraestructura), ya que fomentan la investigación y el desarrollo tecnológico en el campo de la medicina personalizada.

Económicamente, las terapias dirigidas pueden ofrecer un beneficio notable a los sistemas de salud al reducir los costos asociados con tratamientos menos efectivos que provocan una mayor tasa de eventos adversos relacionados, al tiempo que impulsan la innovación y la competitividad en la industria farmacéutica. En conjunto, estas estrategias respaldan una visión amplia de desarrollo sostenible al integrar consideraciones sociales y económicas en la atención médica y la investigación sanitaria.

## **Anexo VIII**

### **Mutaciones no comunes: Afatinib vs Osimertinib**

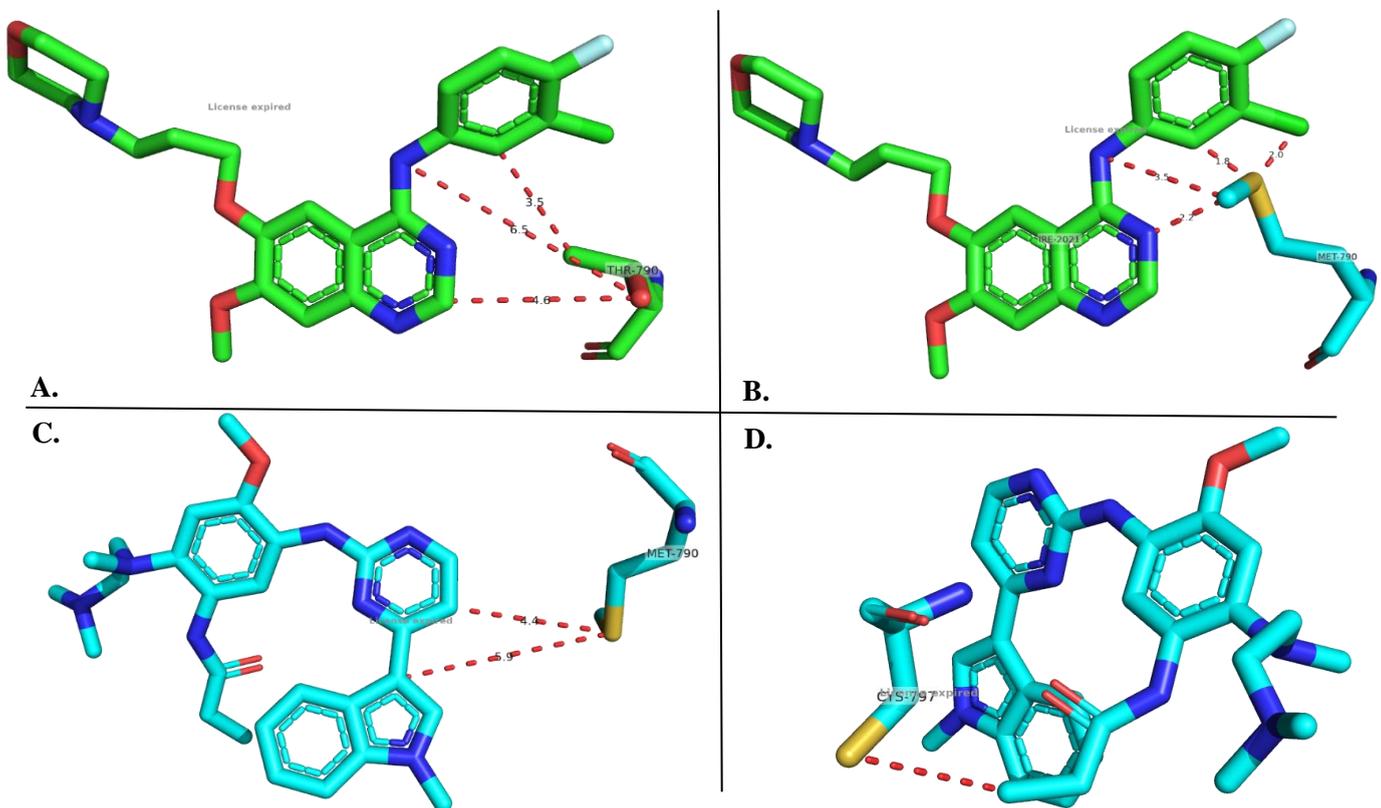
Uno de los problemas al abordar la primera línea en pacientes con EGFR mutado es la presencia de mutaciones no comunes. La mayoría de los ensayos excluyen a este tipo de paciente, o su frecuencia es tan reducida que no se puede realizar ningún estudio específico que permita conocer la respuesta frente al osimertinib u otros fármacos. En esta línea, desde ensayos preclínicos se ha observado como el osimertinib muestra una respuesta muy heterogénea frente a estas mutaciones, por ello, se ha intentado buscar líneas más eficaces en este tipo de pacientes. La principal alternativa estudiada es el afatinib, el cual ha demostrado una ligera ventaja frente al osimertinib al conseguir una eficacia más constante en este tipo de pacientes. La literatura y los ensayos directos son escasos, aun así, en ciertos estudios retrospectivos y metaanálisis<sup>47,48</sup> se ha podido observar como el afatinib suele conseguir de media PFS ligeramente superiores en comparación al osimertinib, 10 meses vs 7 meses, sin llegar a diferencias significativas. Estos resultados se diluyen cuando se realizan estudios por mutaciones específicas, encontrando que ambos tratamientos muestran resultados similares.

En base a estos resultados poco resolutivos, la decisión de usar afatinib deriva de los ensayos pivotaes de este fármaco en el que se observó una buena respuesta en los subgrupos de pacientes que portaban ciertas mutaciones no comunes<sup>48</sup>. Esta decisión quedó refutada gracias al ensayo ACHILLES<sup>49</sup>, el único ensayo de fase III realizado hasta la fecha que estudió de manera específica la respuesta del tratamiento frente a pacientes con mutaciones no comunes y complejas. En el ensayo se validó el uso de afatinib frente al uso de QT encontrando una PFS claramente superior en el grupo de afatinib en monoterapia, 10,60 meses vs 5,70 meses con un HR de 0,42<sup>49</sup>.

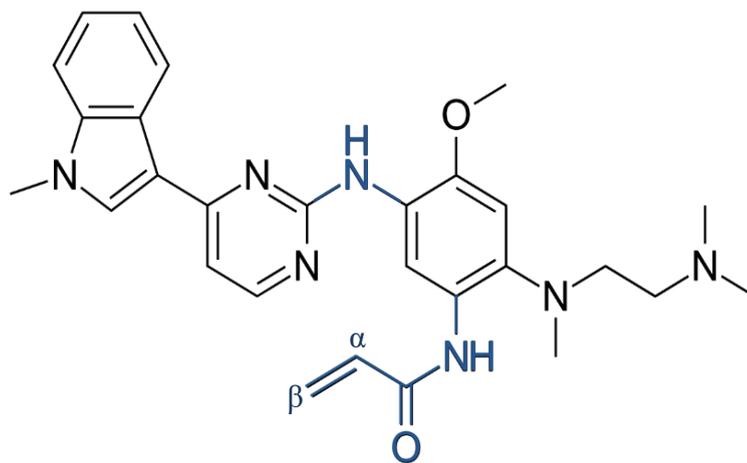
El uso del afatinib como primera línea en mutaciones no comunes no presenta una evidencia científica extensa, pero en comparación con el resto de fármacos sí que es la línea más estudiada, y la que mejores resultados ha mostrado. Por ello, en los siguientes años se espera poder ampliar el conocimiento, confirmando si el osimertinib es realmente inferior; o si el uso de inmunoterapias puede ser una opción más prometedora<sup>47,48</sup>.

## Anexo IX

Como se ha expuesto, la mutación T790M es la principal resistencia frente a la primera y segunda generación de ITK, esto sucede ya que el cambio de una treonina por una metionina supone que la cadena lateral de la metionina, mucho más extensa, genere un gran impedimento estérico sobre los ITK de primeras generaciones que imposibilitan su correcta unión al receptor. Este problema se resolvió con el osimertinib que mediante un proceso de farmacomodulación, se diseñó una estructura molecular capaz de unirse eficazmente al EGFR en presencia de la metionina. Estos cambios se basaron en: aumentar la flexibilidad de la molécula para que pudiese adaptarse correctamente al espacio del centro activo, a pesar del volumen añadido por la metionina, y principalmente mediante la adición de un grupo acrilamida terminal que, gracias al carbono beta altamente reactivo, puede formar un enlace covalente con el azufre de la cisteína en la posición 797 (mediante una adición de Michael). Este enlace covalente, además de conseguir una inhibición irreversible del receptor, fija al fármaco en el centro activo, disminuyendo la influencia de posibles problemas estéricos<sup>13,17</sup>.



**Figura S3.** Representación simplificada del centro activo del EGFR. A) Muestra la distancia entre el gefitinib y la treonina en la posición 790, pudiendo observar como el impedimento estérico de dicho aminoácido es muy reducido por la distancia entre ambos. B) Muestra la mutación T790M, observando como la presencia de la cadena lateral de la metionina se sitúa a distancias comprendidas entre 1,8 a 3,5Å lo que genera un impedimento estérico muy notable. C) Muestra como el osimertinib se adapta correctamente a la presencia de la metionina de la posición 790 gracias a su mayor flexibilidad en la cadena, con una distancia de 4,4 a 5,9Å evitando problemas estéricos. D) Muestra el enlace covalente entre el grupo tiol de la cisteína de la posición 797 y el carbono beta de la acrilamida terminal del osimertinib. Imagen de elaboración propia realizada mediante Pymol haciendo uso de las entradas de PDB: “6LUD” y “2ITZ”.

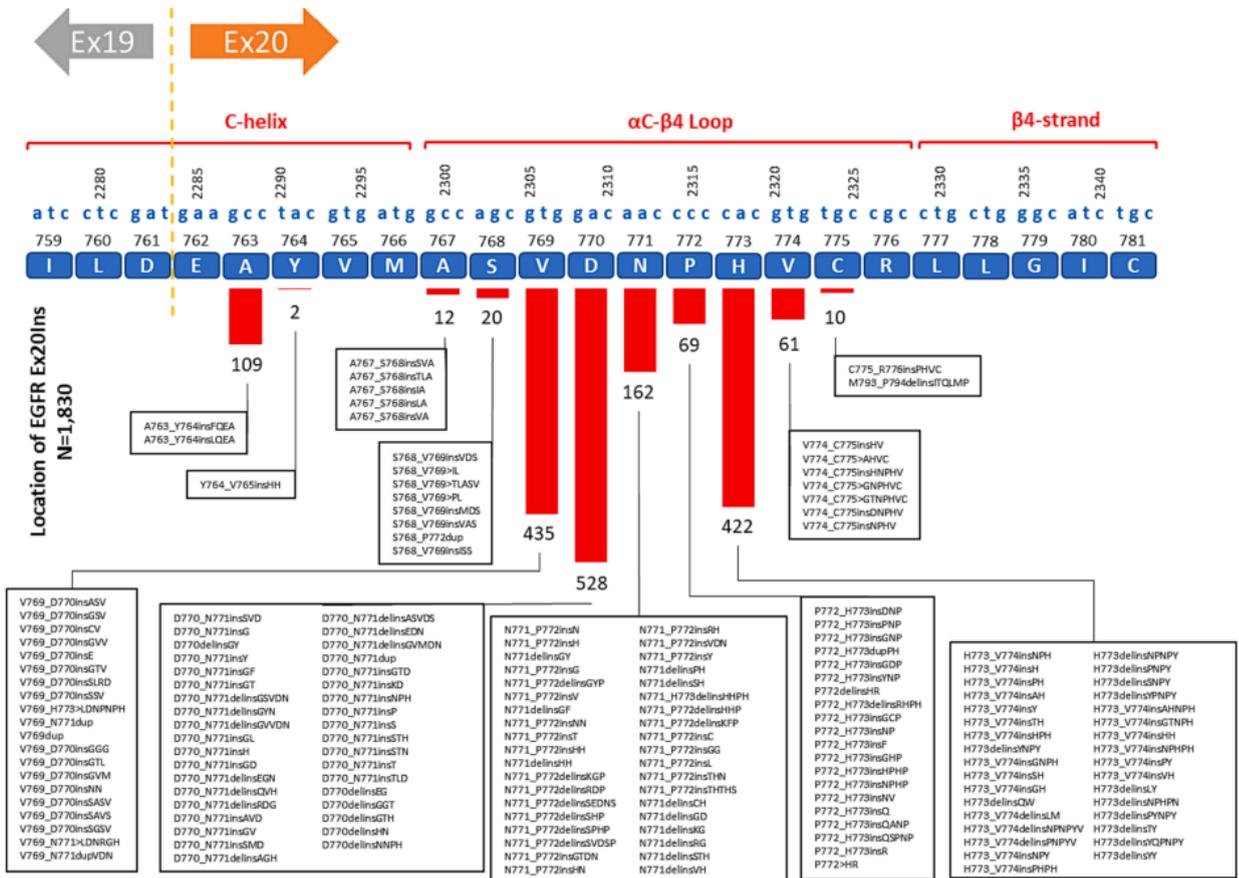


**Figura S4.** Estructura molecular del osimertinib en el que se marcan (en color azul) los principales grupos que permiten superar la resistencia frente a la mutación T790M. El grupo amina del anillo anilínico permite separar el anillo pirimidínico aportando gran flexibilidad a la estructura global; y el grupo acrilamida terminal permite formar el enlace covalente con la cisteína 797 gracias a la alta reactividad del carbono beta. Imagen de elaboración propia diseñada con el software BioRender.

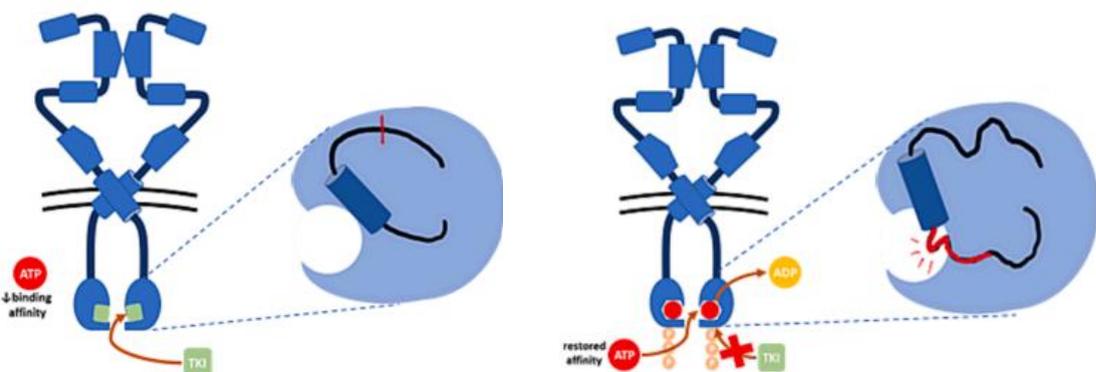
## Anexo X

### Ex20Ins

Las Ex20Ins constan de un grupo muy amplio de posibles mutaciones, las cuales se concentran alrededor de la región que codifica para la  $\alpha$ -C-hélice y el bucle posterior. A pesar de esta gran variedad, los efectos sobre el receptor son similares y al abordar su tratamiento mediante el amivantamab, esta heterogeneidad no afecta a la efectividad del tratamiento.



**Figura S5.** Clasificación de todas las inserciones conocidas en el exón 20 mostrando a que estructura del receptor afectan, junto con su prevalencia<sup>36</sup>. Figura adaptada de Dorta-Suarez M, et al. 2024<sup>36</sup>.



**Figura S6.** Representación simplificada de los efectos de las Ex20Ins sobre el bucle posterior a la  $\alpha$ -C-hélice, y sus implicaciones sobre la región catalítica. El ligero desplazamiento del bucle bloquea a la  $\alpha$ -C-hélice en una conformación activa, y además impide la correcta unión de los TKIs<sup>36</sup>. Figura adaptada de Dorta-Suarez M, et al. 2024<sup>36</sup>.

## **Anexo XI**

### **Mutaciones independientes: Alteración de proteínas de rutas de señalización**

La proteína PTEN presenta actividad antitumoral mediante la regulación negativa de la ruta PI3K/Akt transformando el PIP-3 activo en PIP-2 de carácter inactivo impidiendo que se desencadene el resto de la cascada de señalización. En ciertos pacientes se ha encontrado como una pérdida de la expresión normal de la proteína PTEN deriva en resistencias frente a ITK por la reactivación de la ruta Akt de manera descontrolada, a pesar del bloqueo de EGFR. Esta resistencia surge por la mutación en la región que codifica para EGR1, un factor de regulación encargado de la expresión positiva del gen *PTEN*. La pérdida de expresión en EGR1 afecta de manera directa a la expresión de PTEN reduciendo su síntesis, y facilitando la aparición de resistencias.

El gen *PIK3CA* codifica para la subunidad catalítica de la proteína PI3K. Se han encontrado mutaciones en este gen que derivan en la codificación de una proteína que muestra una actividad catalítica muy potenciada que induce una expresión constitutiva de la vía PI3K/Akt la cual sobrepasa la inhibición de EGFR.

Otro gen que puede ocasionar resistencias es el gen *BRAF*. El gen *BRAF* pertenece a la familia de los genes *RAS* los cuales participan en la expresión de las proteínas que componen la ruta MAPK. La mutación de este gen se relaciona con un aumento en la activación de la ruta MAPK asociada a una mayor agresividad de las células tumorales directamente relacionada con un peor pronóstico. A pesar de esto, en el NSCLC su relevancia no es muy notable debido a su baja frecuencia de aparición, lo cual contrasta con otros tipos tumorales como el cáncer de colon cuya presencia es muy superior.

### **Mutaciones independientes: Alteraciones de proteínas que regulan el ciclo celular**

De manera más independiente a la propia ruta inducida por los receptores TK la efectividad del tratamiento de primera línea se ve afectado por la presencia de mutaciones en las proteínas reguladoras del ciclo celular. En concreto, se ha denotado una peor PFS e incluso resistencias en situaciones que se encuentran mutados los genes que codifican para las ciclinas D1, D2, E1, mutaciones en *CDK* o mutaciones en el inhibidor CDK gen *CDKN2A*<sup>16</sup>.

## Anexo XII

### **El gran fracaso de los ICI**

En el tratamiento del NSCLC sin mutaciones conductoras, el uso de ICI cambio de manera sustancial en el pronóstico de los pacientes, mejorando notablemente los esquemas terapéuticos basados en QT. Es por ello que, poder extrapolar estos resultados a los pacientes con EGFR mutado parecía una alternativa prometedora. A pesar de esto, rápidamente se conoció que el uso de ICI como primera línea en pacientes con EGFR mutado no mostraba los mismos resultados que en pacientes sin mutaciones, y las líneas con ITKs y recientemente con IAG mostraban unos resultados bastante más positivos. Las hipótesis apuntan a que las mutaciones EGFR modifican de manera específica el microambiente tumoral (TME) y el índice de mutaciones tumorales haciendo ineficaz el uso de ICI.

A pesar de descartar el uso de ICI en primera línea, tras la aparición de resistencias ese planteó que estas nuevas mutaciones podrían cambiar el TME favoreciendo el uso de ICI. En base a este razonamiento, se realizaron múltiples estudios que mostraban cierta tendencia positiva a favor del uso de ICI al compararlos a la QT. Estas tendencias se reforzaron en dos ensayos, el IMpower-150 y el ORIENT-31. Por primera vez, dos ensayos de fase III mostraban una tendencia positiva haciendo uso de ICI en segunda línea en pacientes con EGFR mutado resistente. A pesar de esto, las limitaciones eran notables, por parte del IMpower-150 el esquema usado también incorporaba IAG y el estudio en la población con EGFR partía de un subgrupo reducido que fue incluido durante el ensayo, lo cual restante bastante validez<sup>50</sup>. Por otro lado, el ensayo ORIENT-31 sólo fue aplicado en población asiática y sus resultados a pesar de ser positivos para PFS, no consiguieron una mejoría en los datos finales de la OS<sup>43,51</sup>. Aun así, la evidencia era suficiente para justificar nuevos ensayos que aclararan esta situación. En ese momento, se desarrollaron dos ensayos cuyos resultados permitirían esclarecer si estas tendencias a favor de los ICI eran reales. En concreto, los ensayos fueron el KEYNOTE-722<sup>42</sup> y KEYNOTE-789<sup>43</sup>, ambos de fase III e incluyendo una terapia combinada con ICI (nivolumab y pembrolizumab respectivamente).

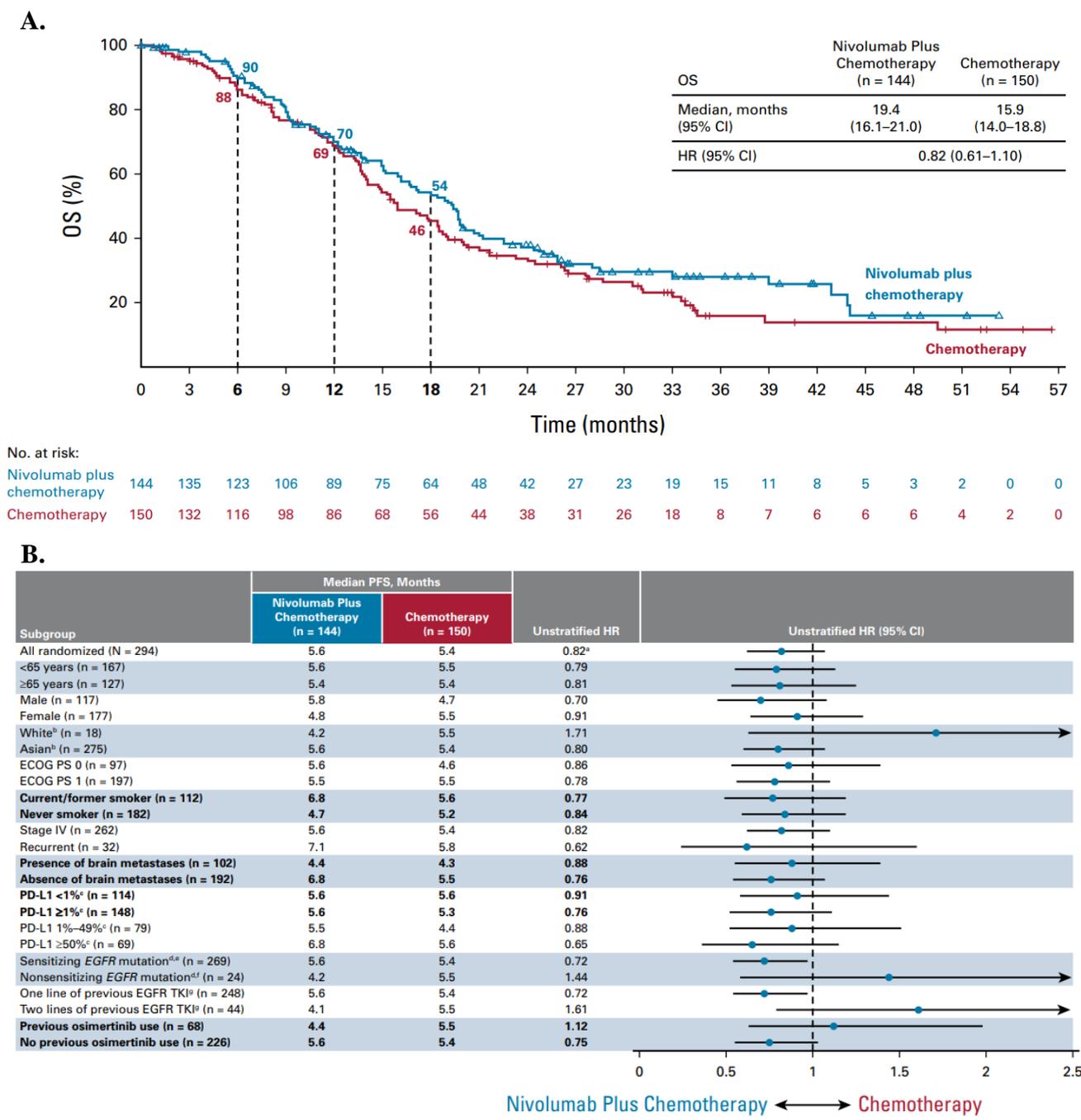
El primero en realizarse fue el CHECKMATE-722, cuyos resultados fueron bastante decepcionantes<sup>51</sup>. Tras el análisis de los datos, se observó que la terapia combinada de nivolumab + QT no mostraba una mejoría en la PFS con unos resultados muy similares a la QT, 5,6 meses vs 5,5 meses con un HR de 0,75; y tampoco mostró mejores resultados para la OS

con 19,40 meses vs 15,90 meses con un HR de 0,82 para el grupo intervención y el grupo control respectivamente<sup>42</sup> (**Tabla 2**). Además, estos resultados se vieron afectados debido a los recortes de población que tuvo que realizar el ensayo, afectando a la precisión de los resultados que fue muy limitada (se estimaba un reclutamiento de 827 pacientes que finalmente se redujo a 284)<sup>51</sup>. Por otro lado, como era de esperar, la toxicidad fue superior en el grupo intervención con una mayor tasa de incidencia de RAMs de grado 3 o superior, 85% vs 45%, de las cuales el 19,1% vs 9,1% fueron severas. Finalmente, las tasas de abandono también fueron superiores en el grupo del nivolumab mostrando la severidad de las RAMs, 15% vs 78%<sup>42</sup>.

Tras los resultados negativos en CHECKMATE-722 (**Figura S7**), el último ensayo que podría arrojar datos positivos sobre el uso de ICI era el KEYNOTE789, lo cual tampoco sucedió<sup>43</sup>. Los resultados del ensayo KEYNOTE-789, en el que se probó el esquema pembrolizumab + QT frente a QT, mostró resultados análogos al ensayo CHECKMATE-722 en todos los aspectos. La eficacia no se vio mejorada en el grupo intervención, mostrando resultados muy similares tanto para la PFS, 6,0 meses vs 5,5 con un HR de 0,80; y para la OS, 15,9 meses vs 14,7 con un HR de 0,84, para el grupo combinado y la QT respectivamente<sup>43</sup>. De nuevo, la toxicidad fue mayor en el grupo intervención, aunque en este caso la tasa de RAMs severas y abandono fueron similares entre ambos grupos, aunque con una tendencia mayor hacia el grupo intervención<sup>43</sup>.

Sumado a los resultados negativos, se planteó la hipótesis que en los subgrupos con mayor expresión de PD-L1 los resultados podrían ser mejores al añadir un inhibidor selectivo de este ligando, esta hipótesis tampoco se cumplió en ninguno de los ensayos, ya que los resultados de eficacia en todos los subgrupos fueron similares y sin beneficio para la terapia combinada<sup>42,43,51</sup>.

Por todo esto, el esquema combinado con ICI no muestra ser una alternativa viable para el tratamiento de pacientes con EGFR resistente, quedando en duda qué mecanismos son los responsables de reducir tanto la eficacia en comparación a los pacientes con NSCLC con EGFR nativo que usan este esquema, y sus resultados son tan positivos.

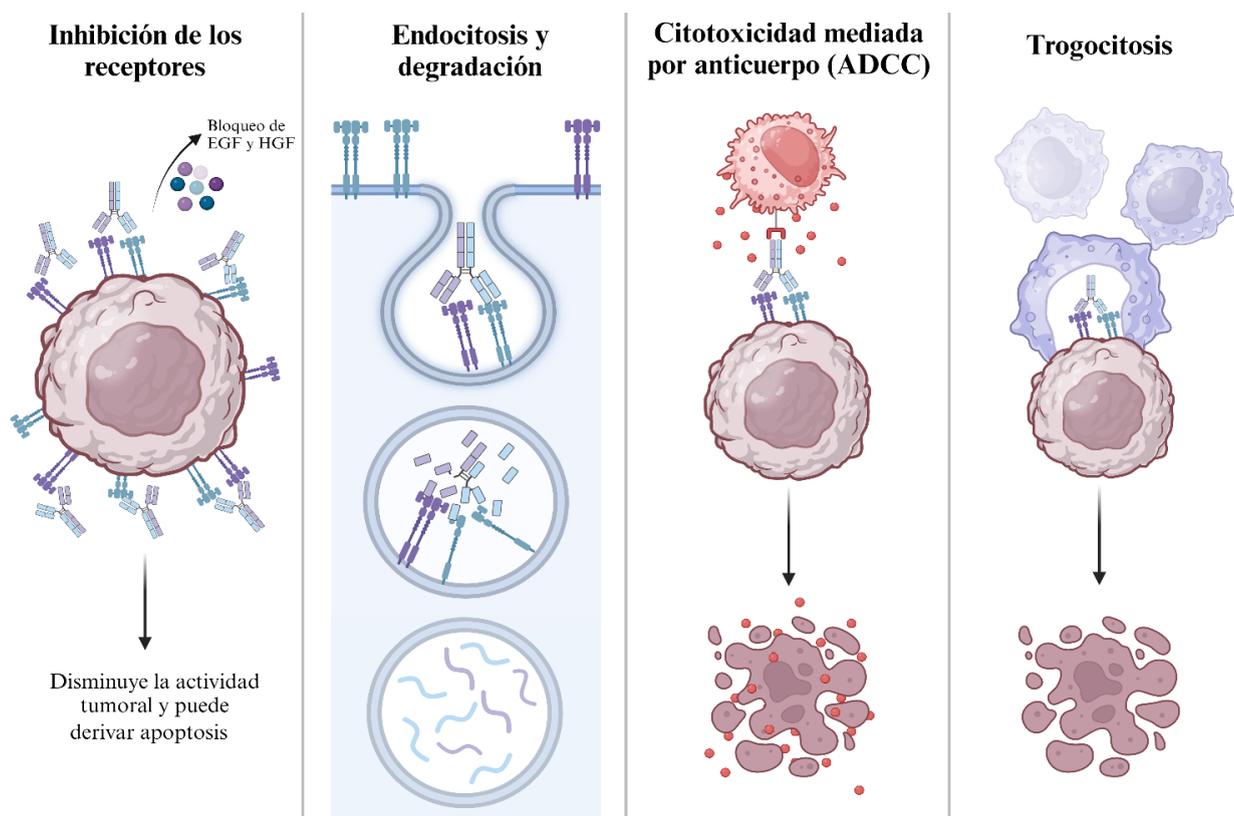


**Figura S7.** Resultados obtenidos en el ensayo CHECKMATE-722<sup>42</sup>. A) Curva de Kepler-Meier de los resultados globales de la OS, denotando la igualdad entre ambos brazos asociado a un número de población reducido que reduce la precisión de los resultados. B) Análisis de los resultados de PFS en todos los subgrupos del estudio, observando como en ninguno de ellos se observa un beneficio claro hacia ninguna de las dos terapias. Figura adapta de Mock T, et al. 2024<sup>42</sup>.

## Anexo XIII

### **Amivantamab, el primer anticuerpo biespecífico**

Durante el desarrollo del amivantamab uno de los principales competidores del fármaco se suponía que podía ser el cetuximab, un anticuerpo monoclonal selectivo para EGFR en uso para otros tipos de cáncer. A pesar de que el cetuximab consiguió una aprobación previa al amivantamab, en los estudios realizados para el tratamiento del NSCLC nunca obtuvo una mejoría frente a la QT descartando su uso. Por otro lado, el amivantamab ha sido capaz de mostrar resultados positivos en múltiples ensayos incluyendo de fase III, con una toxicidad limitada. Gran parte de este éxito se debe a la ingeniería molecular realizada en el nuevo fármaco, que ha conseguido optimizar la fracción constante favoreciendo su interacción con el sistema inmune potenciando así su efecto terapéutico; la capacidad de unirse a dos receptores diferentes amplía su potencial terapéutico; y se optimizó su afinidad frente a los receptores. De manera adicional, en comparación al cetuximab el amivantamab es un anticuerpo completamente humano lo cual reduce sus efectos inmunogénicos disminuyendo su toxicidad.



**Figura S8.** Representación simplificada de los diferentes mecanismos de acción del amivantamab. Imagen de elaboración propia diseñada con el software BioRender

## Anexo XIV

**Tabla S7.** Esquemas farmacoterapéuticos y posológicos utilizados en los ensayos clínicos incluidos en la revisión bibliográfica. vo: Vía oral. iv: Vía intravenosa. Tabla de elaboración propia.

<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Posología</b>	<b>Frecuencia administración</b>	<b>Limitación de uso</b>	<b>Uso en ensayos</b>
<b>Afatinib</b>	ITK	Administración vo 30mg/40mg	Diaria	Progresión o Toxicidad inaceptable	ACHILLES
<b>Erlotinib</b>	ITK	Administración vo 150mg	Diaria	Progresión o Toxicidad inaceptable	FLAURA ARTEMIS NEJ026 RELAY
<b>Gefitinib</b>	ITK	Administración vo 250mg	Diaria	Progresión o Toxicidad inaceptable	FLAURA
<b>Osimertinib</b>	ITK de 3º generación	Administración vo 80mg	Diaria	Progresión o Toxicidad inaceptable	AURA3 FLAURA FLAURA II
<b>Lazertinib</b>	ITK de 3º generación	Administración vo 240mg	Diaria	Progresión o Toxicidad inaceptable	MARIPOSA-II
<b>Carboplatino + pemetrexed</b>	QT	Administración iv 5mg/mL*min (AUC5) + administración iv 500mg/mL	Día 1 en ciclos de 21 días	Repetición de 4 ciclos con posterior mantenimiento con pemetrexed cada 21 días	AURA 3 FLAURA ACHILLES NEJ009 FLAURA II KEYNOTE-722 KEYNOTE-789 PAPILLON MARIPOSA-II
<b>Cisplatino + pemetrexed</b>	QT	Administración iv 75mg + administración iv 500mg/m <sup>2</sup>	Día 1 en ciclos de 21 días	Repetición de 4 ciclos con posterior mantenimiento con pemetrexed cada 21 días	AURA 3 FLAURA ACHILLES NEJ009 FLAURA II KEYNOTE-722 KEYNOTE-789 PAPILLON MARIPOSA-II
<b>Nivolumab</b>	ICI (anti-PD-1)	Administración iv 360mg	Día 1 en ciclos de 21 días	Progresión o Toxicidad inaceptable	KEYNOTE-722
<b>Pembrolizumab</b>	ICI (anti-PD-1)	Administración iv 200mg	Día 1 en ciclos de 21 días	Progresión o Toxicidad inaceptable	KEYNOTE-789
<b>Bevacizumab</b>	IAG	Administración iv 15mg/kg	Día 1 en ciclos de 21 días	Progresión o Toxicidad inaceptable	NEJ026
<b>Ramucirumab</b>	IAG	Administración iv 10mg/kg	Día 1 en ciclos de 14 días	Progresión o Toxicidad inaceptable	RELAY
<b>Amivantamab</b>	Anticuerpo biespecífico anti-MET/EGFR	Administración iv 1400mg Administración iv 1750mg	Semanalmente las primeras 4 semanas Día 1 en ciclos de 21 días	Progresión o Toxicidad inaceptable	PAPILLON MARIPOSA-II