

**Perspectivas en el CPNM con y sin  
mutación del *EGFR*:  
adaptación de los avances  
terapéuticos en las fases avanzadas  
de la enfermedad**

# Descargo de responsabilidad

- *Los profesionales pueden debatir sobre productos no autorizados o usos no autorizados de productos autorizados; estas situaciones pueden reflejar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *USF Health y touchIME han aconsejado a los profesionales presentadores que se aseguren de revelar cualquier referencia de este tipo que se haga a un uso extraoficial o no autorizado*
- *La mención de estos productos o usos en las actividades de touchIME no supone ni implica la aprobación por parte de USF Health o touchIME de ningún producto o uso no autorizado*
- *USF Health y touchIME no aceptan ninguna responsabilidad por errores u omisiones*

# CPNM con mutación del *EGFR*: navegar por el horizonte del CPNM con mutación del *EGFR*

**Dra. Helena Yu**

Centro Oncológico Memorial Sloan  
Kettering  
Nueva York, NY, EE. UU.



# Resumen del contenido del curso

## Módulo actual

1



### CPNM con mutación del *EGFR*

- Necesidades no cubiertas
- Últimos avances
- Ideas prácticas

2



### CPNM sin mutación del *EGFR*

- Necesidades no cubiertas
- Últimos avances
- Ideas prácticas

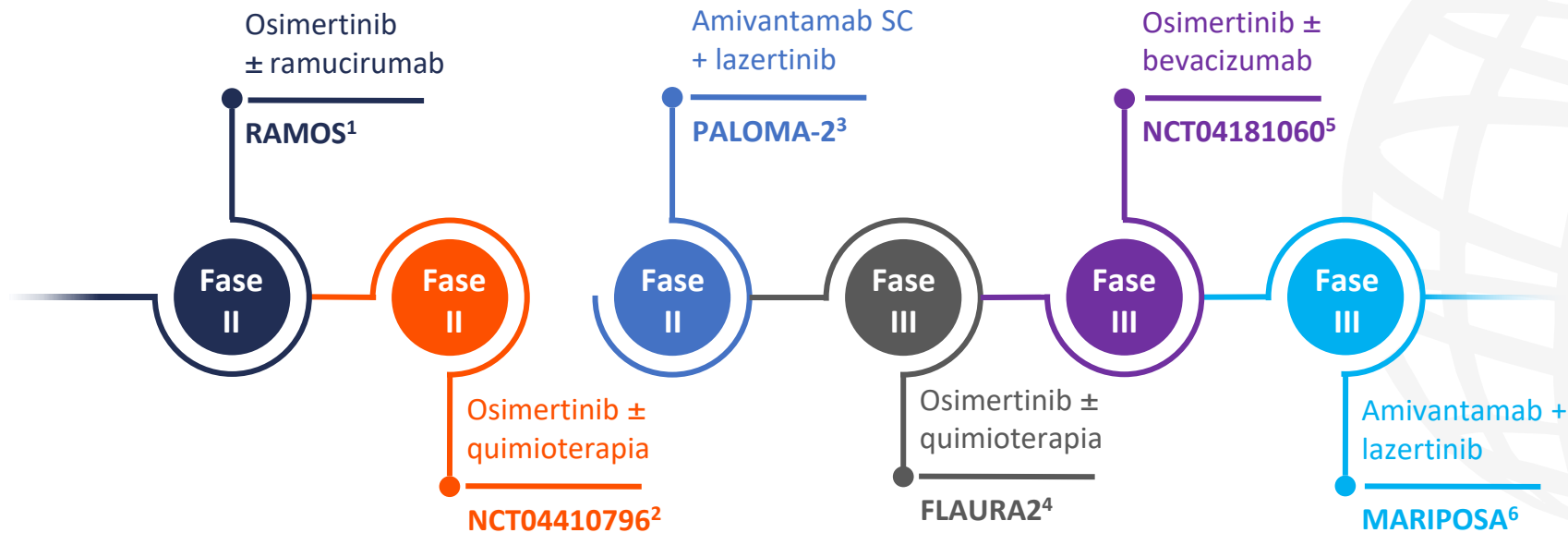
3



### Integrar recursos para una asistencia óptima

- Manejo de los pacientes
- Panorama de biomarcadores
- Enseñanzas clave

# Ensayos clínicos clave en el CPNM con mutación del *EGFR* en primera línea

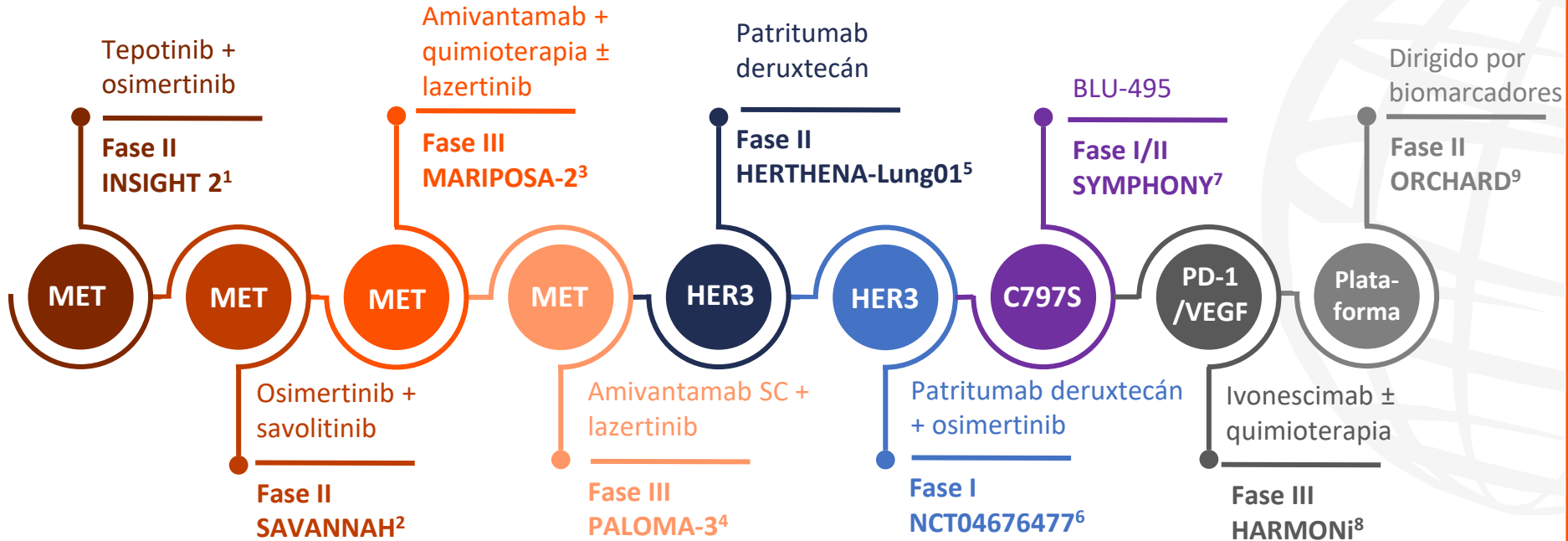


CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; EGFR: receptor de factor de crecimiento epidérmico; SC: subcutáneo.

1. NCT03909334; 2. NCT04410796; 3. NCT05498428; 4. NCT04035486; 5. NCT04181060; 6. NCT04487080.

Todos los ensayos clínicos se pueden buscar por el número de ensayo NCT. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/> (consultado el 19 de julio de 2024).


# Ensayos clínicos clave en el CPNM con mutación del *EGFR* en segunda línea



CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER3: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 3; MET: receptor del factor de transición epitelial mesenquimatoso; PD-1: proteína 1 de muerte celular programada; SC: subcutáneo; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

1. NCT03940703; 2. NCT03778229; 3. NCT04988295; 4. NCT05388669; 5. NCT04619004; 6. NCT04676477; 7. NCT04862780; 8. NCT06396065; 9. NCT03944772.

Todos los ensayos clínicos se pueden buscar por el número de ensayo NCT. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/> (consultado el 19 de julio de 2024).



# CPNM con mutación del *EGFR*: evaluar los últimos avances en estrategias terapéuticas

**Dr. Antonio Passaro**

Instituto Europeo de Oncología  
Milán, Italia



# FLAURA2: resultados a los 24 meses<sup>1,2</sup>



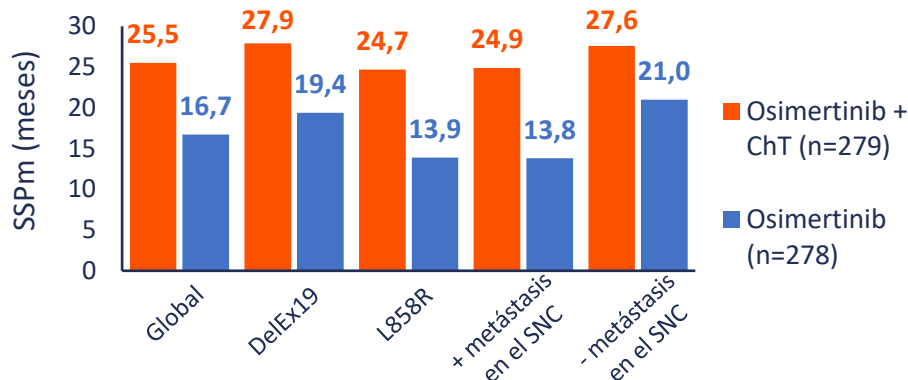
Ensayo internacional en fase III de osimertinib ± QT-Pt frente a osimertinib\* en el CPNM avanzado con mutación del *EGFR*

## Población del ensayo

- CPNM la/m
- Sin tratamiento sistémico previo
- Deleción del exón 19 o la L858R del *EGFR*, ya sea sola o en combinación con otras mutaciones del *EGFR*, por ejemplo, T790M
- Enfermedad estable del SNC

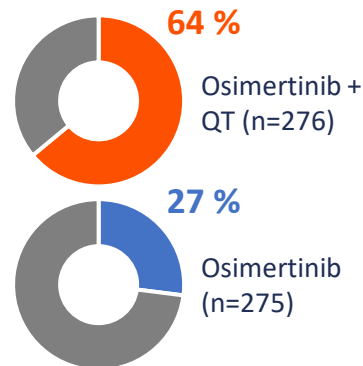
## Resultados principales de eficacia en todos los subgrupos

SSP evaluada por el investigador según los RECIST v1.1



CRI para progresión de la enfermedad o muerte:  
sin metástasis en el SNC = 0,75 (IC del 95 %, de 0,55 a 1,03)

## Seguridad: AA de grado ≥3



## Efectos tóxicos hematológicos:

Osimertinib + QT: 71 %  
Osimertinib: 24 %

\*Osimertinib (80 mg una vez al día) + pemetrexed IV (500 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) o carboplatino (dosis guiada farmacológicamente) el día 1 de ciclos de 21 días durante cuatro ciclos seguidos de osimertinib (80 mg una vez al día) + pemetrexed de mantenimiento (500 mg/m<sup>2</sup>) cada 3 semanas frente a osimertinib (80 mg una vez al día).

AA: acontecimiento adverso; CPNM la/m: cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado/metastásico; CRI: cociente de riesgo instantáneo; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; IC: intervalo de confianza; IV: intravenoso; m: mediana; mes: meses; QT: quimioterapia; QT-Pt: QT basada en platino; RECIST v1.1: Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1; SNC: sistema nervioso central; SSP: supervivencia sin progresión. 1. Planchard D, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:1935–48; 2. NCT04035486. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035486?term=NCT04035486&rank=1> (consultado el 16 de julio de 2024).



# MARIPOSA: mediana de seguimiento de 22 meses<sup>1-3</sup>



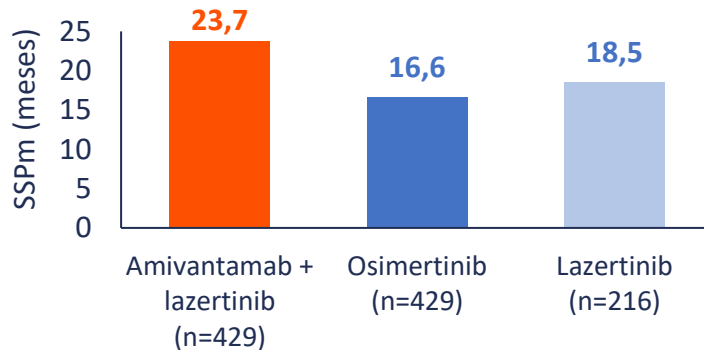
Ensayo en fase III de amivantamab + lazertinib frente a osimertinib\* en el CPNM avanzado con mutación del *EGFR*

## Población del ensayo

- CPNM la/m
- Sin tratamiento sistémico previo
- Deleción del exón 19 o la L858R del *EGFR*
- Enfermedad del SNC asintomática o estable
- Sin EPI previa

## Resultados principales de eficacia

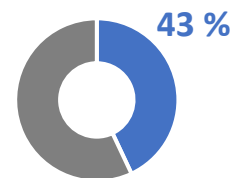
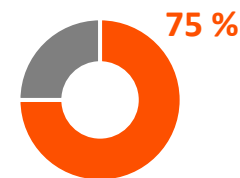
SSP evaluada mediante RCIE según los RECIST v1.1



## Seguridad: AA de grado $\geq 3$

Amivantamab + lazertinib (n=421)

Osimertinib (n=428)



TEV: aumento de la incidencia con amivantamab + lazertinib (principalmente de grado 1 o 2)

**Reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 30 % (IC del 95 %: de 0,58 a 0,85;  $p < 0,001$ ).** Se observaron beneficios en la SSP en todos los subgrupos, incluidos los de edad, sexo, raza, antecedentes de tabaquismo, mutaciones clásicas del *EGFR* y MC (18,3 frente a 13,0 meses)

\*Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:2:1 a las siguientes cohortes: grupo A, tratamiento combinado con amivantamab 1 050 mg IV (o 1 400 mg si  $>80$  kg) semanalmente durante 4 semanas y, luego, cada 2 semanas más lazertinib 240 mg diarios; grupo B, osimertinib 80 mg diarios; grupo C, lazertinib 240 mg diarios.

AA: acontecimiento adverso; CPNM la/m: cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado/metastásico; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; IC: intervalo de confianza; IV: intravenoso; m: mediana; MC: metástasis cerebrales; mes: meses; RCIE: revisión central independiente enmascarada; RECIST v1.1: Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1; SSP: supervivencia sin progresión; TEV: tromboembolismo venoso.

1. Cho BC, et al. Presentado en el Congreso 2023 de la ESMO, Madrid, España. 20–25 de octubre de 2023. Abstr. LBA14; 2. Brazel D, Nagasaka M. *Lung Cancer (Auckl)*. 2024;15:41–7; 3. NCT04487080. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04487080> (consultado el 16 de julio de 2024).

# MARIPOSA: análisis de subgrupos de alto riesgo<sup>1,2</sup>



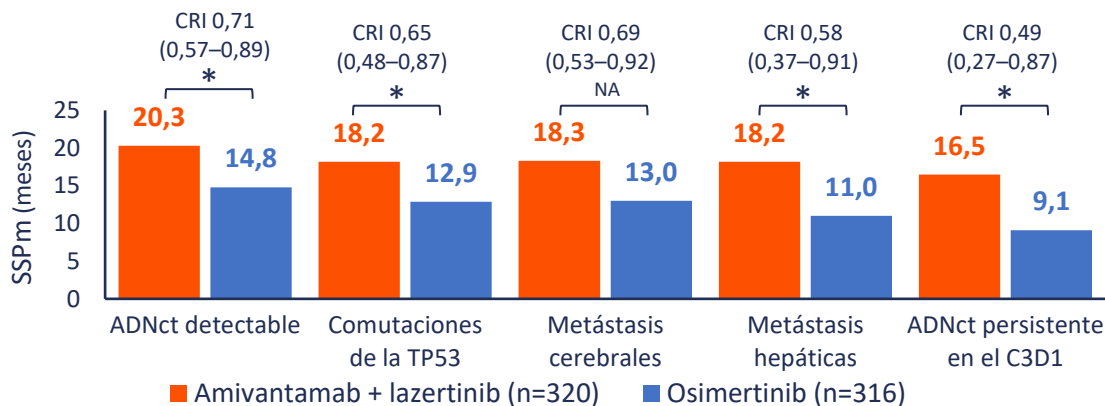
Análisis secundario para explorar los resultados de la eficacia con amivantamab + lazertinib frente a osimertinib en pacientes con enfermedad de alto riesgo

## Población del análisis de subgrupos

En el momento basal, el 89 % (n=636) de los pacientes con CPNM con mutación del *EGFR* tenían  $\geq 1$  características de alto riesgo

- ADNct detectable mediante NGS: 85 %
- Comutaciones de la *TP53*: 54 %
- Metástasis cerebrales: 41 %
- Metástasis hepáticas: 16 %
- ADNct persistente en el C3D1: 15 %

## Resultados de eficacia: SSPm según los RECIST v1.1



Los resultados de SSP fueron mejores entre los pacientes de alto riesgo que recibieron amivantamab + lazertinib frente a los que recibieron osimertinib

Los intervalos tras los CRI denotan intervalos de confianza del 95 %. \*p nominal <0,05.

ADNct: ADN tumoral circulante; C3D1: ciclo 3, día 1; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; CRI: cociente de riesgo instantáneo; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; m: mediana; mes: meses; NGS: secuenciación de última generación; NC: no comunicado; RECIST v1.1: Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1; SSP: supervivencia sin progresión; TP53: proteína tumoral p53.

1. Filip E, et al. *Ann Oncol*. 2024. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.541 [publicación electrónica antes de la imprenta]; 2. Cho BC, et al. *N Engl J Med*. 2024 (apéndice suplementario). doi: 10.1056/NEJMoa2403614 [publicación electrónica antes de la imprenta].

# HERTHENA-Lung01: análisis principal<sup>1,2</sup>



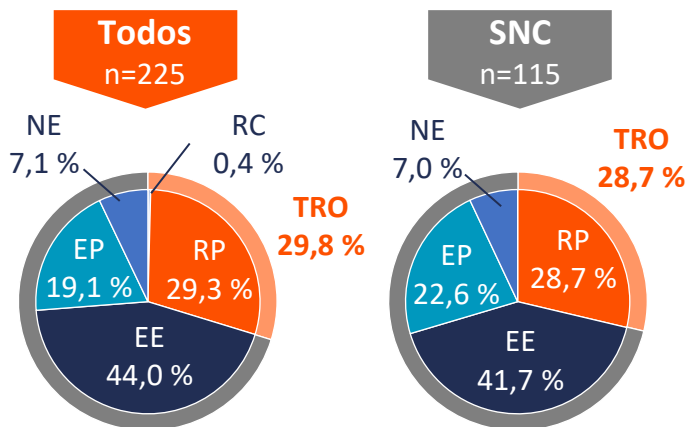
Ensayo en fase II de patritumab deruxtecán (HER3-Dxd)\* en el CPNM avanzado con mutación del EGFR

## Población del ensayo

- Progresión tumoral con  $\geq 1$  TKI del EGFR (osimertinib) +  $\geq 1$  QT-Pt
- Deleción del exón 19 del EGFR o mutaciones activadoras de la L858R
- Metástasis cerebrales clínicamente inactivas/tratadas
- Sin pruebas previas o actuales de EPI
- ECOG PS de 0 o 1

## Resultados principales de eficacia

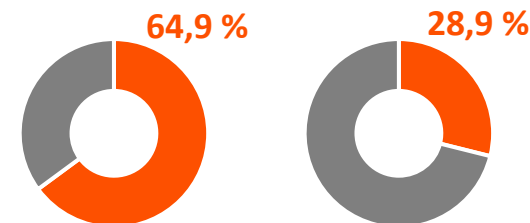
TRO confirmada mediante RCIE según los RECIST v1.1



## Seguridad (n=225)

AA de grado  $\geq 3$

AA de grado  $\geq 4$



- La mayoría de los AA de grado  $\geq 3$  fueron toxicidades hematológicas
- EPI: 5,3 % (principalmente de grado 1 o 2)

\*Una de dos pautas de dosis de HER3-Dxd administrados por vía intravenosa una vez cada 3 semanas. Los pacientes del grupo 1 recibieron una pauta de dosis fija de 5,6 mg/kg. Los pacientes del grupo 2 recibieron una pauta con aumento progresivo: 3,2 mg/kg el día 1 del ciclo 1; 4,8 mg/kg el día 1 del ciclo 2; 6,4 mg/kg el día 1 del ciclo 3 y posteriores. **Los resultados notificados corresponden al grupo 1.** AA: acontecimiento adverso; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; ECOG PS: estado funcional según el Grupo Europeo de Oncología Cooperativa; EE: enfermedad estable; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; EP: enfermedad progresiva; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HER3: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 3; NE: no evaluable; QT-Pt: quimioterapia basada en platino; RC: respuesta completa; RCIE: revisión central independiente enmascarada; RECIST v1.1: Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1; RP: respuesta parcial; SNC: sistema nervioso central; TKI: inhibidor de la tirosina cinasa; TRO: tasa de respuestas objetivas.

1. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:5363–75; 2. NCT05338970. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05338970> (consultado el 16 de julio de 2024).

# MARIPOSA-2: resultados principales<sup>1,2</sup>



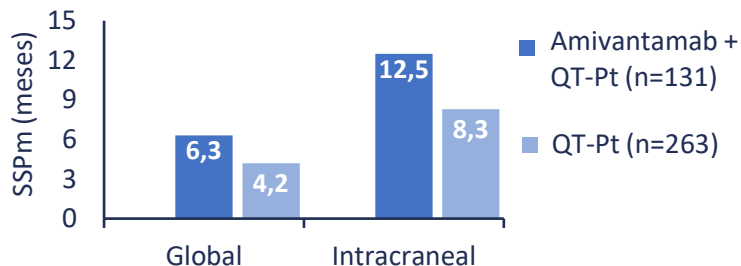
Ensayo en fase III de amivantamab IV + QT-Pt ± lazertinib frente a QT-Pt\* en el CPNM avanzado con mutación del *EGFR* tras el fracaso del TKI del *EGFR*

## Población del ensayo

- CPNM Ia/m
- Deleción del exón 19 o la L858R en el exón 21 del *EGFR*
- Progresión tumoral durante la administración de osimertinib o inmediatamente después
- Enfermedad del SNC clínicamente estable o asintomática

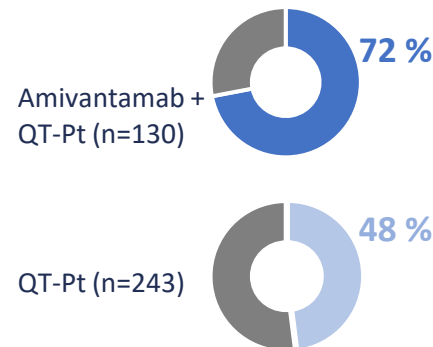
## Resultados principales de eficacia

SSP del régimen doble frente a QT-Pt mediante RCIE según los RECIST v1.1



**Doblete:** CRI para progresión de la enfermedad o muerte (0,48; IC del 95 %: de 0,36 a 0,64;  $p < 0,001$ )

## Seguridad: AA de grado $\geq 3$



\*Amivantamab IV 1 400 mg (1 750 mg para peso corporal  $\geq 80$  kg) semanales durante las primeras 4 semanas, y después 1 750 mg (2 100 mg para peso corporal  $\geq 80$  kg) cada 3 semanas a partir del ciclo 3 (semana 7). Lazertinib oral 240 mg al día. Quimioterapia IV al inicio de cada ciclo, con pemetrexed a 500 mg/m<sup>2</sup> administrado cada ciclo y carboplatino a ABC 5 durante los cuatro primeros ciclos. AA: acontecimiento adverso; ABC: área bajo la curva; CPNM Ia/m: cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado/metastásico; CRI: cociente de riesgos instantáneos; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; IC: intervalo de confianza; IV: intravenoso; m: mediana; QT-Pt: quimioterapia basada en platino; RCIE: revisión central independiente enmascarada; RECIST v1.1: Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1; SNC: sistema nervioso central; SSP: supervivencia sin progresión; TKI: inhibidor de la tirosina cinasa.

1. Passaro A, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:77–90; 2. NCT04988295. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988295?term=NCT04988295&rank=1> (consultado el 16 de julio de 2024).

# PALOMA-3: resultados principales



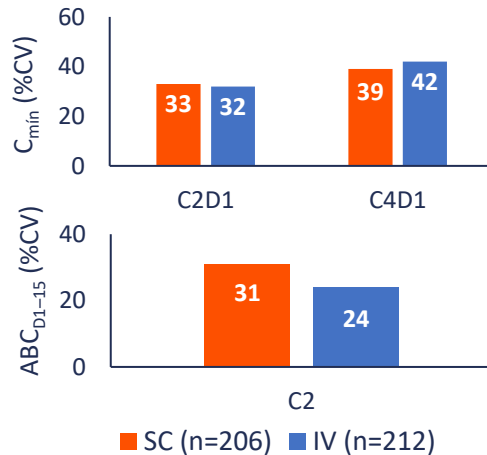
Ensayo internacional en fase II de amivantamab SC frente a IV + lazertinib\* en el CPNM avanzado con mutación del *EGFR* después de la progresión de la enfermedad con osimertinib y QT-Pt

## Población del ensayo

- CPNM a/m
- Deleción del exón 19 o mutaciones activadoras de la L858R del exón 21 del *EGFR*
- Progresión durante el tratamiento con osimertinib (u otro TKI de tercera generación) y QT-Pt, o después

## Resultados FC coprimales

Cambio en la  $C_{\min}$  y el  $ABC_{D1-15}$



## Seguridad

Cualquier AA



99 % en todos los grupos

RRI

13 %

66 %

El 0,5 % (n=1) de los pacientes del grupo SC y el 4 % (n=8) del grupo IV presentaron un acontecimiento de grado 3

TEV

9 %

14 %

La mayoría de los acontecimientos se produjeron en los primeros 4 meses

\*Amivantamab SC 1 600 mg (2 240 mg si  $\geq 80$  kg) semanalmente durante las primeras 4 semanas y una vez cada dos semanas a partir de entonces frente a amivantamab IV 1 050 mg (1 400 mg si  $\geq 80$  kg) con la misma pauta con la primera infusión dividida en 2 días (350 mg el C1D1, el resto el C1D2); ambas pautas administradas junto con lazertinib oral (240 mg) por día. AA: acontecimiento adverso;  $ABC_{D1-15}$ : área bajo la curva desde los días 1-15 del ciclo 2;  $C_{\min}$ : concentración sérica observada de amivantamab en estado estacionario; C2: ciclo 2; C2D1: día 1 del ciclo 2; C4D1: día 1 del ciclo 4; CPNM a/m: cáncer de pulmón no microcítico avanzado/metastásico; CV: coeficiente de variación; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; FC: farmacocinético; IV: intravenoso; QT-Pt: quimioterapia basada en platino; RRI: reacción relacionada con la infusión; SC: subcutáneo; TEV: tromboembolismo venoso; TKI: inhibidor de la tirosina cinasa. Leigh NB, et al. *J Clin Oncol*. 2024. doi: 10.1200/JCO.24.01001 [publicación electrónica antes de la impreza].

# HARMONi-A: primer análisis intermedio previsto<sup>1,2</sup>



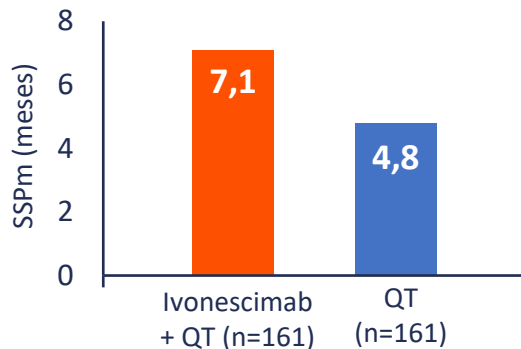
Ensayo en fase III de ivonescimab + QT frente a QT\* en el CPNM con mutación del *EGFR* tras el tratamiento previo con TKI del *EGFR*

## Población del ensayo

- CPNM la/m
- Mutación del *EGFR*
- Progresión del tumor con un TKI del *EGFR*
- Ningún otro tratamiento sistémico previo
- Enfermedad estable del SNC

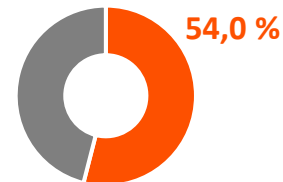
## Resultados principales de eficacia

SSP en ITT mediante CRRi según los RECIST v1.1



## Seguridad: AA de grado $\geq 3$

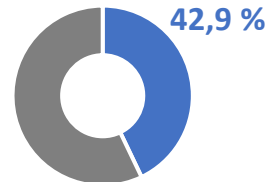
Ivonescimab + QT  
(n=161)



Relacionados con el sistema inmunitario

Relacionados con el VEGF

QT  
(n=161)



6,2 % frente a 2,5 %

3,1 % frente a 2,5 %

Se observaron beneficios en la SSP en pacientes que tuvieron progresión con TKI del *EGFR* de tercera generación (CRI 0,48, IC del 95 %, 0,35 a 0,66); metástasis cerebrales (CRI 0,40, IC del 95 %, 0,22 a 0,73); delección 19 en el *EGFR* (CRI 0,48, IC del 95 %, 0,32 a 0,73); y positivos para la mutación del T790M (CRI 0,22, IC del 95 %, de 0,09 a 0,54)

\*Ivonescimab (20 mg/kg) más pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) y carboplatino (ABC 5) o placebo más quimioterapia una vez cada 3 semanas durante cuatro ciclos.

AA: acontecimiento adverso; ABC: área bajo la curva; CPNM la/m: cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico; CRI: cociente de riesgos instantáneos;


CRRi: comité de revisión radiológica independiente; *EGFR*: receptor del factor de crecimiento epidérmico; IC: intervalo de confianza; ITT: intención de tratar; m: mediana;

mes: meses; QT: quimioterapia; RECIST v1.1: Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1; SNC: sistema nervioso central;

SSP: supervivencia sin progresión; TKI: inhibidor de la tirosina cinasa; VEGF: factor de crecimiento epidérmico vascular.

1. Zhang L, et al. Presentado en 2024 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, EE. UU. 31 de mayo-4 de junio de 2024. Abstr. 8508;

2. NCT06396065. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05184712> (consultado el 16 de julio de 2024).



# CPNM con mutación del *EGFR*: ideas prácticas e implicaciones para la atención del CPNM

**Dra. Helena Yu**

Memorial Sloan Kettering Cancer Center  
Nueva York, NY, EE. UU.



# Caso clínico: presentación inicial



## Datos demográficos del paciente



**Edad:** 55 años



**Sexo:** mujer



**Etnia:** hispana



**Ocupación:** profesora

## Antecedentes médicos



**No fumador**



**Estadio IV, delección del exón 19 del *EGFR***



**No había recibido tratamiento previo para el CPNM**



**Metástasis en pleura, hueso y ganglios linfáticos**



**Sintomática, con disnea por el derrame pleural**



# Recomendaciones de las directrices: tratamiento de primera línea

## ESMO 2023<sup>1</sup>

Primera línea para el CPNMm en  
estado IV con mutación  
activadora del *EGFR*

Estado funcional 0–4

- Osimertinib (**preferido**)
- Gefitinib
- Erlotinib
- Erlotinib + bevacizumab
- Erlotinib + ramucirumab
- Afatinib
- Dacomitinib
- Gefitinib + carboplatino + pemetrexed

## NCCN 2024<sup>2</sup>

Primera línea en caso de delección  
del exón 19 del *EGFR* o mutaciones  
activadoras de la L858R del exón 21

- Osimertinib (**preferido**)
- Osimertinib + pemetrexed + (cisplatino o carboplatino) (no escamoso) O
- Erlotinib
- Afatinib
- Gefitinib
- Dacomitinib
- Erlotinib + ramucirumab
- Erlotinib + bevacizumab

CPNMm: cáncer de pulmón no microcítico metastásico; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica;  
NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57; 2. NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer. Versión 7.2024. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (consultado el 26 de julio de 2024).

# Caso de clínico: tratamiento de primera línea



## Datos demográficos del paciente



**Edad:** 55 años



**Sexo:** mujer



**Etnia:** hispana



**Ocupación:** profesora

## Antecedentes médicos



**No fumador**



**Estadio IV, delección del exón 19 del *EGFR***



**Metástasis en pleura, hueso y ganglios linfáticos**

## Tratamiento iniciado



**Osimertinib 80 mg QD**

# Caso clínico: progresión de la enfermedad



## Datos demográficos del paciente



**Edad:** 55 años



**Sexo:** mujer



**Etnia:** hispana



**Ocupación:** profesora

## Antecedentes médicos



**No fumador**



**Estadio IV, delección del exón 19 del *EGFR***



**Metástasis en pleura, hueso y ganglios linfáticos**

## Historial de tratamientos



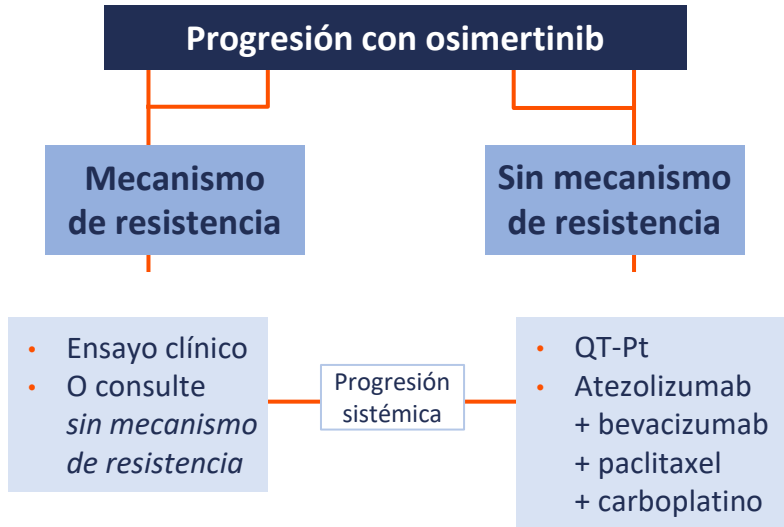
**Osimertinib 80 mg QD**



**Progresión con metástasis cerebrales a los 18 meses**

# Recomendaciones de las directrices: tratamiento de segunda línea

ESMO 2023<sup>1</sup>



NCCN 2024<sup>2</sup>



ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica; NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer; QT-Pt: quimioterapia basada en platino; RCE: radiocirugía estereotáctica; SNC: sistema nervioso central.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57. 2. NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer. Versión 7.2024. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (consultado el 26 de julio de 2024).