

# ¿Deberíamos usar ITC de tercera generación desde un principio para el CPNM EGFR+?

Transcripción de un seminario web de touchCONGRESS en el Congreso ESMO 2019



**PROFESSOR SURESH RAMALINGAM**

*Winship Cancer Institute  
Emory University School of Medicine  
Atlanta, Georgia, EE. UU.*

*Financiado por una solicitud educativa médica independiente de AstraZeneca. touchIME ofrece esta actividad.*

October de 2019

**touchIME**  
**ONCOLOGY®**

# INTRODUCCIÓN

---

Manténganse al día de los últimos avances en la gestión y el tratamiento de pacientes con CPNM EGFR+ con el resumen de nuestro experto del Congreso ESMO 2019 en Barcelona, España, que tuvo lugar del 27 de septiembre al 1 de octubre de 2019.

El Profesor Suresh Ramalingam, del instituto Winship Cancer Institute de la universidad Emory University, repasa los datos emergentes más importantes que se han presentado en el Congreso ESMO 2019 y comenta su posible impacto para abordar las necesidades no cubiertas de la práctica clínica real en cuanto a los pacientes con CPNM EGFR+.

La información de esta actividad está dirigida a oncólogos y otros profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de pacientes con CPNM.

## OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

**Después de visualizar el seminario web de touchCONGRESS, debería poder:**

- Recordar datos significativos sobre ITC-EGFR de tercera generación en CPNM EGFR+.
- Reconocer las diferencias entre los ITC-EGFR disponibles en términos de eficacia y seguridad.
- Describir las pruebas del mundo real con ITC-EGFR de tercera generación y las cuestiones relacionadas.

## TEMAS COMENTADOS:

- ¿Cuáles son los datos clínicos clave para los ITC-EGFR que resultarán útiles en la práctica clínica?
- ¿Podemos determinar una secuencia de tratamiento óptima para los pacientes con CPNM EGFR+?
- ¿Cómo podemos adaptar los cuidados a cada individuo?



### CONGRESO ESMO 2019: ¿CUÁLES SON LOS DATOS CLÍNICOS CLAVE PARA LOS ITC-EGFR QUE RESULTARÁN ÚTILES PARA LA PRÁCTICA DIARIA?

**El foco en los diferentes perfiles de eficacia y seguridad de los fármacos de tercera generación, en comparación con los ITC de primera y segunda generación.**

Hola. Soy el Dr. Suresh Ramalingham, del instituto Winship Cancer Institute de la universidad Emory University, en Atlanta, Estados Unidos. Hoy voy a debatir con ustedes algunos de los resúmenes clave que se presentaron en el Congreso ESMO 2019. Mi análisis se centrará, principalmente, en la gestión de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones del EGFR.

inhibición de la tirosina cinasa del EGFR es el tratamiento de elección óptimo para la enfermedad metastásica. Contamos con varios fármacos disponibles para el tratamiento en estas poblaciones de pacientes. Ahora los llamamos fármacos de primera, segunda generación y tercera generación. Los fármacos de primera generación son erlotinib y gefitinib, y llevan usándose unos 15-17 años. Los de segunda generación son afatinib y dacomitinib, que también se han usado en los últimos años. Dacomitinib es la incorporación más reciente. En cuanto al escenario de tercera generación, únicamente contamos con un fármaco aprobado que se utiliza actualmente en la práctica clínica habitual: osimertinib. Vamos a comentar cómo utilizamos estos fármacos y cómo podemos mejorar los resultados en los pacientes, centrándonos particularmente en los nuevos estudios presentados en este encuentro.

### Cáncer de pulmón con mutaciones del EGFR

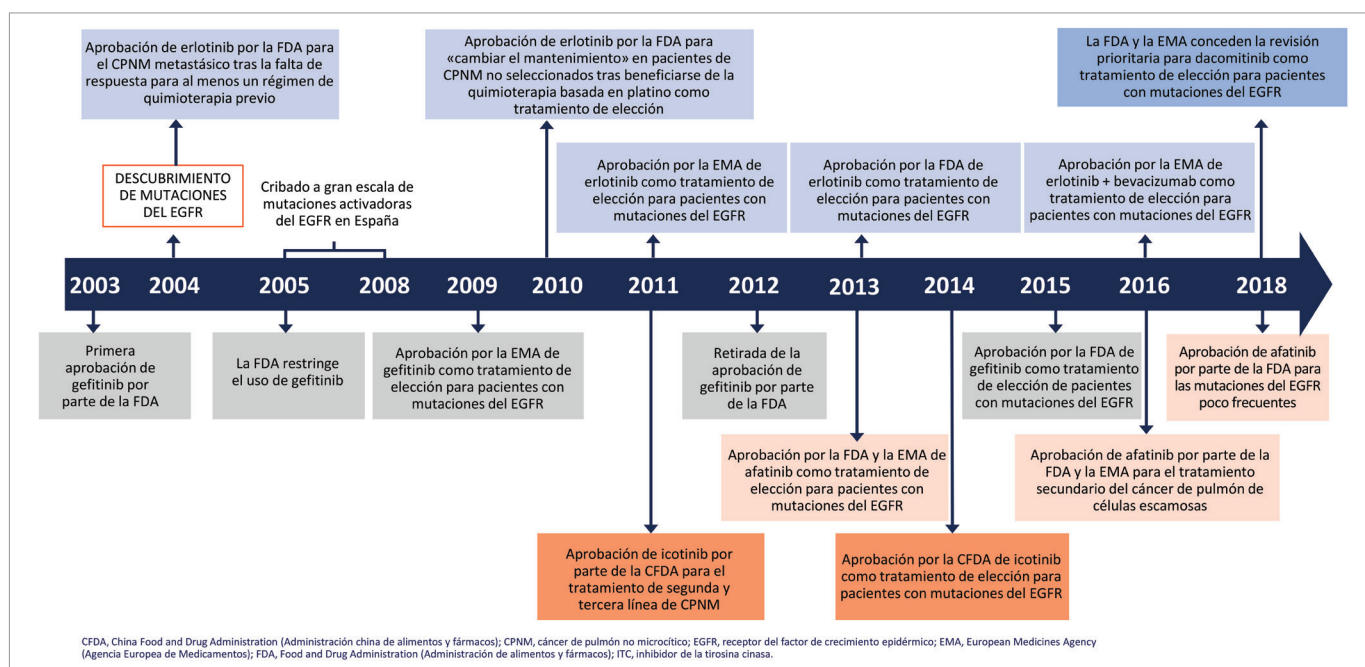
<b>Incidencia</b>	Presente en 10–15 % de pacientes caucásicos, comparado con 40–50 % de asiáticos con CPNM. <sup>1</sup>
<b>Fármacos</b>	Gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib y osimertinib están aprobados para el tratamiento principal con ITC-EGFR. <sup>2</sup>
<b>Vista general de los ensayos</b>	Numerosos ensayos comparativos directos de ITC-EGFR. <sup>2</sup>

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ITC, inhibidor de la tirosina cinasa.  
1. Henschler TA, Soria JC, Lynch KT, et al. EGFR in Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; August 19, 2015.  
2. Henschler TA, Soria JC, Lynch KT, et al. EGFR in Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; August 19, 2015.

Como ya saben, las mutaciones de EGFR pueden encontrarse en aproximadamente el 15-40 % de pacientes con adenocarcinoma pulmonar avanzado. La mayor prevalencia se observa en las poblaciones asiáticas y la menor en la población occidental. En cuanto a los pacientes con mutaciones de EGFR, durante los últimos años hemos aprendido que la

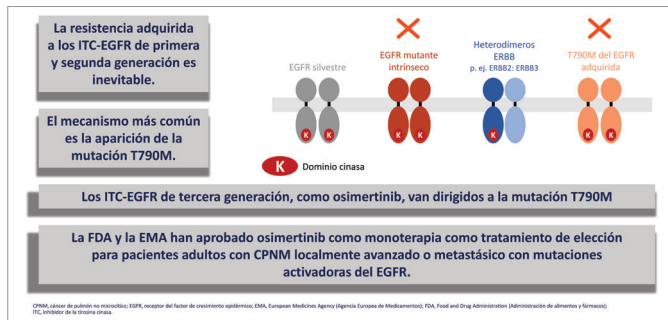
### ITC-EGFR de primera y segunda generación

Cuando observamos la historia del cáncer de pulmón con mutaciones del EGFR, vemos que hemos recorrido un largo camino. Las mutaciones se describieron por primera vez en el año 2004. En ese momento utilizábamos inhibidores del EGFR de una manera no seleccionada. Desde el descubrimiento de las mutaciones, se ha pasado rápidamente a tratar a los pacientes con mutaciones del exón 19 y el exón 21 mediante inhibidores de la tirosina cinasa del EGFR. Con este tipo de enfoque, hemos observado una elevada tasa de respuesta, del 50-60 %, y una mediana de la supervivencia sin progresión de entre 8 y 12 meses con los fármacos de primera y segunda generación. Actualmente, es una realidad que estos fármacos están disponibles en todo el mundo. La disponibilidad de cada fármaco en cada parte del mundo varía según la región o el país,



pero los pacientes deberían tener acceso a estos fármacos.

### ITC-EGFR de tercera generación



Los inhibidores de EGFR de tercera generación se desarrollaron principalmente para combatir la resistencia mediada por T790M. Sabemos que en los pacientes que desarrollan resistencia mediante un mecanismo de T790M, osimertinib va asociado a elevadas tasas de respuesta y es un tratamiento eficaz. Ahora contamos con datos que indican que la administración de osimertinib como tratamiento de elección puede retrasar la aparición de resistencia y conducir a una mejora de la supervivencia global. Y esto se ha conseguido gracias al estudio FLAURA.

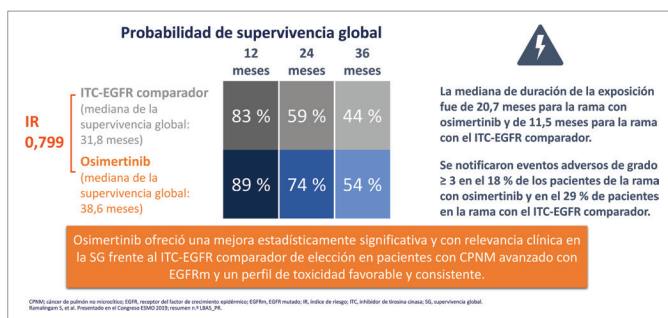
### Osimertinib frente al ITC-EGFR comparador como tratamiento de elección para el CPNM avanzado con EGFRm (FLAURA): análisis de la supervivencia global final

S. Ramalingam

**Análisis final de SG del estudio FLAURA de fase II, que evaluaba la eficacia de osimertinib en pacientes CPNM con EGFR con inserción de la mutación en el exón 20 y que no respondieron a la quimioterapia convencional frente al comparador ITC-EGFR.**

- ≥ 18 años (Japón ≥ 20).
- Naïve para el tratamiento con CPNM avanzado con EGFRm (Ex19del/L858R).
- Estado funcional de la OMS 0-1.
- Se aceptó metástasis en SNC estables que no requirieran esteroides durante ≥ 2 semanas.
- Se permitió que los pacientes de la rama con el comparador ITC-EGFR pasasen a otras ramas tras la confirmación central de progresión y resultados positivos para T790M (25 % de pacientes se pasaron).
- Aleatorizado 1:1 para recibir 80 mg de osimertinib oral una vez al día (n = 279) o el comparador ITC-EGFR (gefitinib 250 mg una vez al día/erlotinib 150 mg una vez al día por vía oral; n=277), estratificado por el estado de la mutación (Ex19del/L858R) y la raza (asiática/no asiática).
- El criterio de valoración principal fue la SLP de acuerdo con el RECIST v1.1, según el investigador.
- El criterio de valoración secundario fue la SG.

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; EGFRm, EGFR mutado; ITC, inhibidor de tirasa cinasa; OMS, Organización Mundial de la Salud; RECIST, Receptor Evaluation Criteria in Solid Tumors; Ramalingam S, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019, reunión #1346\_74.



En este congreso presentamos los resultados de supervivencia global del estudio FLAURA. El estudio FLAURA estaba diseñado para comparar osimertinib

con erlotinib o con gefitinib como tratamiento de elección. La razón por la que decidimos hacerlo así es que osimertinib presenta numerosas ventajas frente a los fármacos de primera y segunda generación. En primer lugar, es muy selectivo con el receptor EGFR mutado; en segundo lugar, osimertinib puede retrasar la aparición de resistencia mediante el bloqueo completo de la vía T790M además del bloqueo de las mutaciones de los exones 19 y 21; en tercer lugar, osimertinib llega hasta el cerebro, consiguiendo así actuar contra las metástasis cerebrales.

Sabemos que los pacientes con cáncer de pulmón con EGFR mutado desarrollan metástasis cerebrales con una frecuencia mayor a la de los pacientes sin mutaciones del EGFR. Por eso, poder contar con un fármaco que llega al cerebro y que actúa contra las metástasis cerebrales resulta especialmente valioso.

Por todas estas razones, el ensayo FLAURA de fase III se llevó a cabo con 556 pacientes registrados. También es importante recalcar que permitimos que los pacientes del grupo de control con erlotinib y gefitinib pudieran pasar a otras ramas tras presentar progresión, para luego poder recibir osimertinib como tratamiento secundario en caso de que desarrollasen la mutación T790M. El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin progresión, y los resultados ya están publicados en el NEJM (New England Journal of Medicine). Lo que demostramos es que se produjo una mejora estadísticamente significativa en la mediana de la supervivencia sin progresión, de 10,2 meses en el grupo de control hasta 18,9 meses en el grupo con osimertinib. El índice de riesgo fue de 0,46.

Lo que presentamos en este encuentro fueron los resultados de supervivencia. Ahora ya contamos con datos bien contrastados sobre la supervivencia global de aproximadamente el 60 %, con una mediana del seguimiento cercana a los 40 meses. Pudimos observar que la mediana de la supervivencia global era estadística y clínicamente superior para los pacientes tratados con osimertinib, con una mediana de supervivencia de 38,6 meses con osimertinib, en comparación con los 31,8 meses del grupo de control. El valor P resultó significativo. Esto se traduce en una mejora de la mediana de supervivencia de aproximadamente 6,8 meses para los pacientes tratados con osimertinib. También percibimos que existe un grado elevado de traspasos entre ramas en el grupo de control. Es importante tener en cuenta que casi el 30 % de pacientes de los dos grupos del estudio no pudo recibir tratamiento secundario de ningún tipo porque su enfermedad había progresado rápidamente o había fallecido antes de tener la oportunidad de recibir dicho tratamiento. Por lo tanto, para ese 30 % de pacientes únicamente fue posible una línea de tratamiento. Entre los pacientes que pudieron recibir un tratamiento secundario, en el



## ¿Deberíamos usar ITC de tercera generación desde un principio para el CPNM EGFR+?

grupo de control casi el 47 % pudo recibir osimertinib después del traspaso. Esto refleja lo que se observa en el mundo real. Y cabe destacar que a pesar del alto grado de traspasos, los pacientes en la rama con osimertinib como tratamiento elección presentaron una supervivencia global superior. Estos resultados nos permiten concluir que, en el caso de un tratamiento de elección, osimertinib mejora la supervivencia sin progresión, mejora la supervivencia global y presenta un perfil de toxicidad favorable. Por todo ello, creemos que osimertinib debería ser el tratamiento de elección de referencia para el cáncer de pulmón con mutaciones del EGFR.

### CTONG 1509: estudio de fase III de bevacizumab con y sin erlotinib en pacientes chinos no tratados con CPNM avanzado con mutaciones del EGFR

Q. Zhou

**Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto para investigar la eficacia y la seguridad de bevacizumab con y sin erlotinib en pacientes chinos con CPNM con mutaciones del EGFR.**

Se aleatorizó (1:1) a 311 pacientes (de 14 centros) con CPNM no escamoso avanzado con mutaciones de EGFR para recibir la combinación con erlotinib (150 mg diarios) y bevacizumab (15 mg/kg iv q3w), o erlotinib (150 mg diarios).

Se estratificó la asignación al azar por sexo (hombre/mujer), fase de la enfermedad (fase IIIB frente a fase IV, y frente a recurrencia) y la mutación genética del EGFR (eliminación del exón 19 frente a exón 21 L858R).

El criterio de valoración principal fue la SLP, según lo determinase el CRI.

Los criterios de valoración secundarios fueron la SLP según el investigador, la respuesta tumoral (según el CRI y el investigador), la SG, el tiempo hasta el fracaso, la seguridad, los resultados notificados por el paciente y los análisis de biomarcadores exploratorios.

Se usaron la secuenciación de nueva generación de un panel de 448 genes y la secuenciación del transcriptoma para el análisis de biomarcadores de resistencia de muestras de tejido congeladas emparejadas.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; CRI: comité de revisión independiente; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; ITC: inhibidor de tirosina cinasa; q3w: cada 3 semanas; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia sin progresión. Zhou Q, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019, reunión n.º 1489D.

	Mediana de SLP según el CRI (meses)	Mediana de SLP según el investigador (meses)	TRO según el CRI
Bevacizumab con erlotinib (n = 157)	18,0 <i>HR = 0,33</i>	18,0 <i>HR = 0,57</i>	86,3 % <i>P = 0,741</i>
Erlotinib solo (n = 154)	11,3	11,2	84,7 %

Los eventos adversos de grado 3 o peores más comunes en el grupo de bevacizumab con erlotinib fueron: hipertensión, proteinuria y erupción. Y en el grupo con erlotinib solo: erupción, niveles elevados de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

En comparación con erlotinib solo, el grupo con bevacizumab junto con erlotinib presentó una eficacia superior con una tolerabilidad aceptable.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; CRI: comité de revisión independiente; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; ITC: inhibidor de tirosina cinasa; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia sin progresión. Zhou Q, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019, reunión n.º 1489D.

También hemos recibido más datos sobre otros estudios relacionados con la inhibición del EGFR en el cáncer pulmonar. En el estudio chino CTONG, se comparó la combinación de erlotinib y bevacizumab frente a erlotinib solo, como tratamiento de elección. Anteriormente hemos observado otros estudios similares provenientes de Asia.

En este ensayo, la mediana de la SLP para la combinación de erlotinib y bevacizumab fue de aproximadamente 18 meses, y la SLP para la rama con erlotinib solo fue de aproximadamente 11 meses.

De nuevo, se observó un beneficio en la SLP con la combinación de bevacizumab y erlotinib. Todavía no disponemos de los datos de supervivencia y esperamos con interés los resultados de esos datos.

### Estudio JIPANG: estudio de fase III aleatorizado con pemetrexed/cisplatino (PEM/Cis) frente a vinorelbina/cisplatino (VNR/Cis) para el cáncer de pulmón no microcítico no escamoso (CPNM-NE) completamente reseado de estadio II-IIIa: resultados basados en el estado de la mutación del EGFR

M. Tsuboi

Se ha evaluado el doblete de quimioterapia VNR/Cis en ensayos adyuvantes positivos previos en pacientes con CPNM-NE completamente reseado, mientras que ningún estudio de fase III ha evaluado todavía PEM/Cis en esta población.

Se aleatorizó 1:1 a los pacientes con CPNM-NE completamente reseado para recibir PEM/Cis (500 mg por m<sup>2</sup>/75 mg por m<sup>2</sup>; día 1; n=389) o VNR/Cis (25 mg por m<sup>2</sup>; días 1 y 8/80 mg por m<sup>2</sup>; día 1; n=395).

Se estratificó a los pacientes por sexo, edad, estado patológico, estado EGFRm e institución.

El criterio de valoración principal fue la SSR.

El tamaño de la muestra planificado era de 800 pacientes en total.

CPNM-NE: cáncer de pulmón no microcítico no escamoso; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; EGFRm: EGFR mutado; PEM/Cis: pemetrexed/cisplatino; SSR: supervivencia sin recurrencia; VNR/Cis: vinorelbina/cisplatino. Tsuboi M, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019, reunión n.º 1489D.

Los resultados sugieren que PEM/Cis podría ser una opción para la quimioterapia postquirúrgica en el CPNM no escamoso de estadio II-IIIa.

El análisis de subgrupos con características de pacientes no equilibradas no permite recomendar ningún doblete con platino basándose en el estado del EGFR.

Es necesario definir el papel de los ITC-EGFR adyuvantes (con o sin quimioterapia).

	Porcentaje de la población total de pacientes	Índice de riesgo
EGFR silvestre	75.5%	0,87
EGFR mutado	24.5%	1,38 <i>p=0,048</i>

Aunque este estudio de fase III no alcanzó el criterio de valoración principal, PEM/Cis mostró una eficacia similar a VNR/Cis con una mejor tolerabilidad como quimioterapia adyuvante postquirúrgica para los pacientes con CPNM-NE.

CPNM-NE: cáncer de pulmón no microcítico no escamoso; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; EGFRm: EGFR mutado; PEM/Cis: pemetrexed/cisplatino; SSR: supervivencia sin recurrencia; VNR/Cis: vinorelbina/cisplatino. Tsuboi M, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019, reunión n.º 1489D.

Otro estudio que conocimos en este encuentro evaluaba el uso de la quimioterapia adyuvante en los pacientes con mutaciones del EGFR. En el encuentro ASCO 2019 se presentó el ensayo JIPANG. Este ensayo se preguntaba cuál era el régimen de quimioterapia óptimo para el tratamiento adyuvante de cáncer de pulmón no microcítico en etapa temprana reseado quirúrgicamente. Comparó cisplatino y pemetrexed frente a cisplatino y vinorelbina. En este encuentro, los investigadores comentaron los datos en función del estado de las mutaciones del EGFR.

Lo que demostraron es que en el caso de los pacientes con enfermedad positiva para mutaciones del EGFR que se habían sometido a cirugía, el régimen de quimioterapia adyuvante con cisplatino y vinorelbina pareció ofrecer mejores resultados. Mientras que los pacientes sin una mutación EGFR parecieron presentar resultados mejores con cisplatino y pemetrexed. En este punto, estos resultados deberían considerarse como un añadido útil a nuestra base de conocimiento. No creo que cambie mi práctica actual. Al menos hasta que observemos análisis adicionales confirmatorios, puesto que esta no era la primera cuestión del ensayo.

### Estudio de fase II con osimertinib en pacientes CPNM con EGFR con mutación por inserción en el exón 20: ensayo multicéntrico del grupo de estudio de cáncer coreano (LU17-19)

T.M. Kim

**Estudio de fase II para evaluar la eficacia de osimertinib en pacientes CPNM con mutación por inserción en el exón 20 del EGFR que no han respondido a la quimioterapia convencional.**

**Los pacientes recibieron 80 mg de osimertinib por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable, la retirada del estudio o la ausencia de beneficios clínicos.**

**El criterio de valoración primario venía evaluado por el investigador, la TRO confirmada según se define en el RECIST versión 1.1.**

**Los criterios de valoración secundarios fueron los perfiles de seguridad, la SLP, la SG y la duración de la respuesta.**

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (criterio de evaluación de respuesta en tumores sólidos); SG, supervivencia global; SLP, supervivencia sin progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva. Kim TM, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019, número 1229P.

La TRO fue de 0 % con la mayoría de estabilización de la enfermedad (enfermedad estable, 46,7 %, n=7).

Tres pacientes con inserciones en el exón 20 del EGFR, en M766, A767 y sitios desconocidos, todavía estaban recibiendo osimertinib en la fecha de corte (estabilización de la enfermedad a los 12, 7 y 7 meses, respectivamente).

Las medianas de la SLP y la SG fueron de 3,5 meses (IC del 95 %: 1,6-no alcanzada) y no alcanzada (tasa de SG de 1 año, 56,3 %), respectivamente.

La tasa de control de la enfermedad a los 6 meses fue del 31,1 %.

Los acontecimientos adversos observados con mayor frecuencia fueron náuseas (20 %, n=3), vómito (20 %, n=3), anemia (13,3 %, n=2) y fiebre (13,3 %, n=2).

Osimertinib se toleró bien, pero mostró una actividad clínica limitada en los pacientes de CPNM con mutación por inserción en el exón 20 del EGFR, que no respondieron a la quimioterapia convencional.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (criterio de evaluación de respuesta en tumores sólidos); SG, supervivencia global; SLP, supervivencia sin progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva. Kim TM, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019, número 1229P.

Finalmente, también se ha comentado aquí sobre un resumen que revisó el papel de osimertinib en las mutaciones por inserción en el exón 20. Como ya saben, las mutaciones por inserción del exón 20 son una minoría poco frecuente de mutaciones del EGFR, que tal vez representan un 3-5 % de todas las mutaciones del EGFR. Este grupo de pacientes no responde especialmente bien a los ITC de primera y segunda generación. Hemos visto datos para osimertinib: en este encuentro, se han administrado dosis de 80 mg de osimertinib al día a este conjunto de pacientes.

Este ensayo era de fase II con una única rama. Lo que los investigadores coreanos observaron es que no hubo respuestas objetivas, pese a que numerosos pacientes presentaron una enfermedad estable. En este punto, diría que este es todavía un tema para investigar en estudios. No utilizaría osimertinib en un paciente con mutaciones de inserción del exón 20 en la práctica clínica habitual.

### Implicaciones para la práctica

Los datos del Congreso ESMO 2019 muestran que, en cuanto al tratamiento de elección para el CPNM con EGFR mutado, el tratamiento óptimo es de 80 mg/día de osimertinib.

Este régimen mejora la SLP y la SG a la par que ofrece un perfil de toxicidad seguro.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia sin progresión.

Si tenemos en cuenta todos los datos presentados en este encuentro, en cuanto a la inhibición

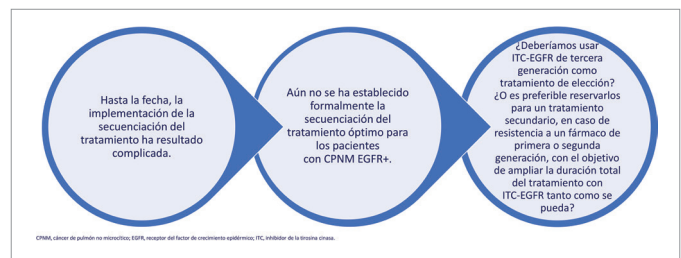
del EGFR, la parte destacable es que, según los resultados del estudio FLAURA, el tratamiento de elección con una dosis de 80 mg de osimertinib al día para pacientes con EGFR mutado se ha posicionado como el tratamiento más adecuado, con resultados que muestran una mejora de la SLP y de la supervivencia global, además de un perfil de toxicidad más seguro.

## CONGRESO ESMO 2019: ¿PODEMOS DETERMINAR UNA SECUENCIACIÓN ÓPTIMA DE TRATAMIENTO PARA LOS PACIENTES CON CPNM EGFR+?

### Foco en los ITC-EGFR de tercera generación con sin fármacos de generaciones previas

Abordemos ahora una cuestión clínica importante: ¿cuál es la mejor secuencia para administrar los inhibidores de EGFR disponibles? A raíz de los resultados del estudio FLAURA, sabemos que es probable que osimertinib acabe convirtiéndose en un tratamiento de elección en algunas partes del mundo donde aún no lo es. En Estados Unidos, osimertinib ya es un fármaco de elección.

### Secuenciación de ITC-EGFR



Actualmente, se ha planteado la opción de administrar inicialmente un fármaco de primera o segunda generación, y luego esperar hasta que la enfermedad del paciente progrese. Y si este presenta T790, entonces se administrará osimertinib. Así, obtenemos lo mejor de ambas partes. También se ha sugerido la secuenciación de primera/segunda generación, seguida por un fármaco de tercera generación para los pacientes con mutaciones del EGFR. Así que vamos a examinar algunos de los datos disponibles para ayudar a determinar cuál es la mejor forma de proceder.

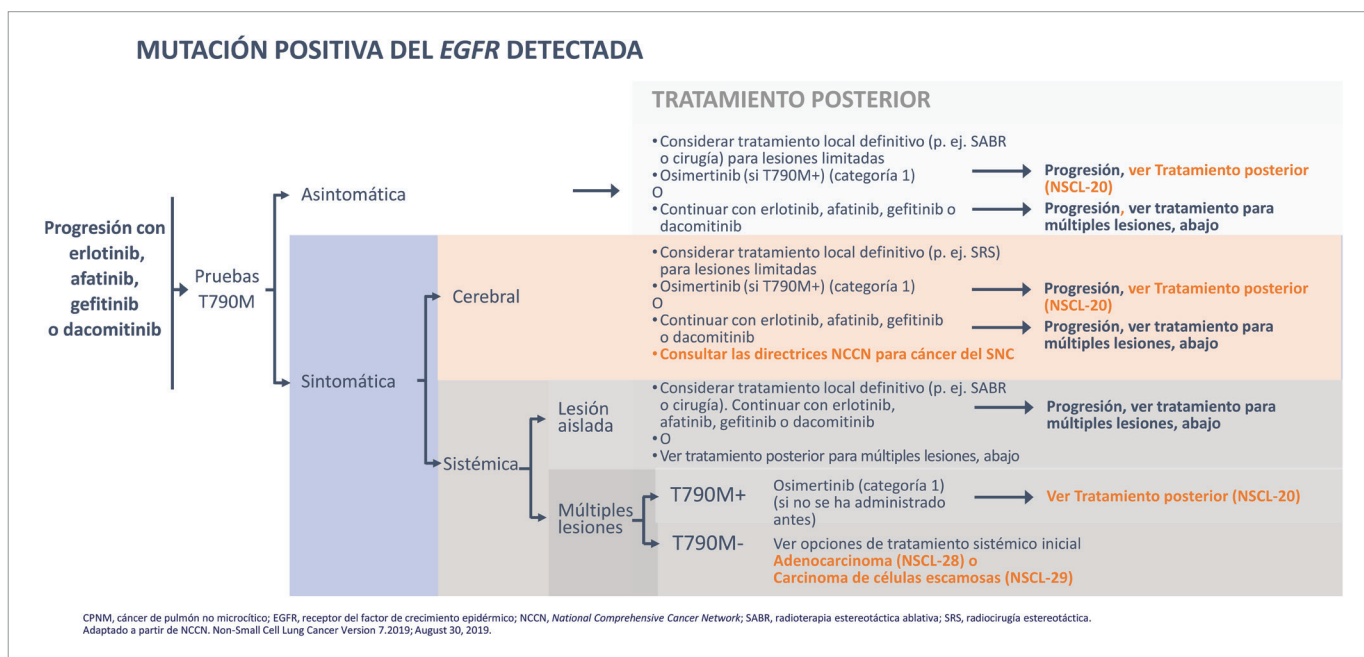
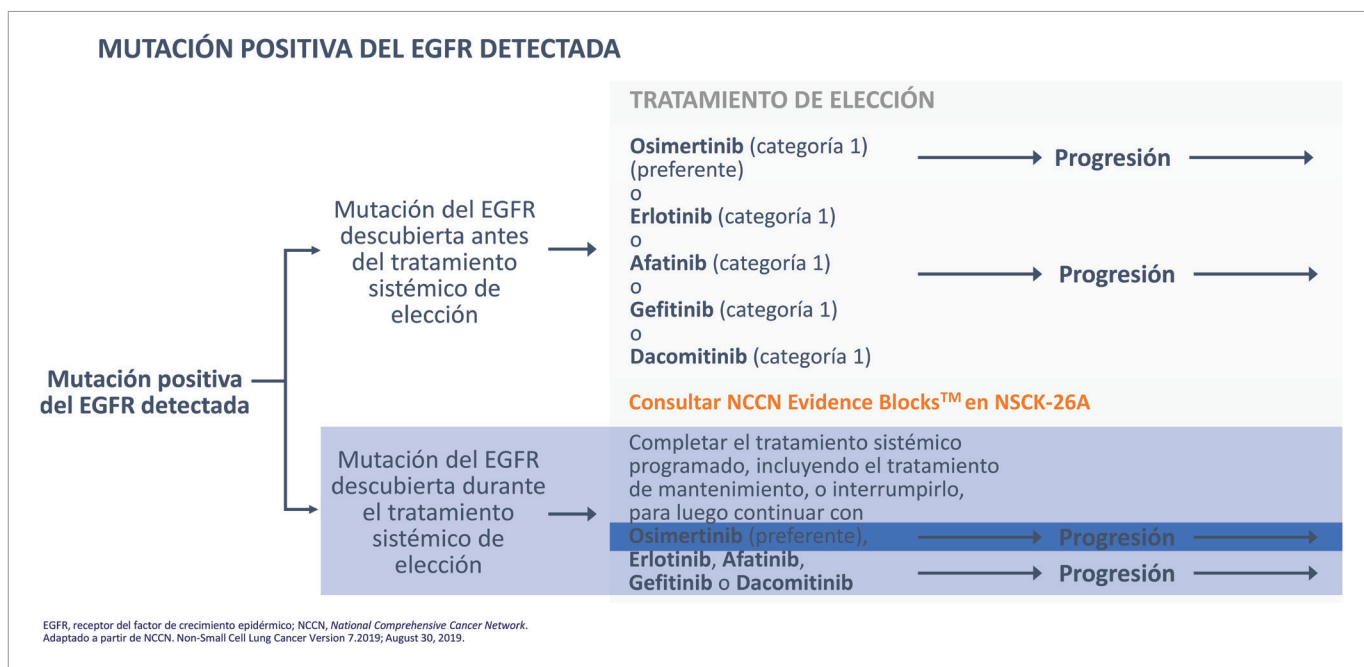
### Directrices NCCN – Agosto 2019

Lo primero que me gustaría comentar es que las directrices NCCN ya recomiendan osimertinib como tratamiento preferente de elección para los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico, con mutación del exón 19 o 21 del EGFR.

Si un paciente ha recibido un tratamiento de elección con un fármaco de primera o segunda generación



## ¿Deberíamos usar ITC de tercera generación desde un principio para el CPNM EGFR+?



y su enfermedad ha progresado, las directrices NCCN recomiendan hacer pruebas de T790M en plasma o tumor, o incluso en ambos. En caso de existir mutación de T790M, recomiendan administrar osimertinib.

### Efectividad de la secuenciación de ITC en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutación positiva del EGFR: análisis de una base de datos de reclamaciones médicas-administrativas nacionales en Francia

N. Girard

Volviendo al estudio FLAURA, antes les mostré que para un tratamiento de elección, la mediana de la supervivencia global había mejorado con osimertinib en comparación con erlotinib o gefitinib, con una

mediana de 6,8 meses. En el estudio FLAURA, casi el 30 % de los pacientes de los dos grupos del ensayo no pudo recibir tratamiento posterior, de modo que para los pacientes en el grupo de control, si no se pertenecía a ese 30 %, no se tenía la oportunidad de recibir un tratamiento secundario. Además, el grado de traspaso observado entre los pacientes que recibieron tratamiento secundario en el grupo de control fue comparable al de la vida real, con un 47 % de pacientes que recibían osimertinib.

Por lo tanto, en el ensayo FLAURA los pacientes del grupo de control efectivamente recibieron una secuenciación en la que primero se les administró erlotinib o gefitinib. Y cuando progresaron, si presentaban T790M, el 31 % de la población global o 47 % de los que habían recibido algún tratamiento

**Evaluación de la base de datos de reclamaciones médicas-administrativas nacionales francesas (SNDS) sobre la efectividad real del enfoque de secuenciación de ITC de primera o segunda generación seguido por osimertinib.**

**576 pacientes tratados con ITC-EGFR de primera o segunda generación, seguido por osimertinib**

	Población global (n=576)
<b>Sexo</b>	
• Hombres (n, %)	152 (26,4 %)
• Mujeres (n, %)	424 (73,6 %)
<b>Edad</b>	
• Mediana (mín.-máx.)	72 (27-93)
• Media (DE)	70,7 (12,2)
• 18-50 años	34 (5,9 %)
• 50-60 años	67 (11,6 %)
• 60-70 años	142 (24,7 %)
• 70-80 años	172 (29,9 %)
• ≥80 años	95 (16,5 %)
• Índice de comorbilidad de Charlson (modificado para pacientes de cáncer: media (DE))	0,4 (0,9)

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ITC, inhibidor de la tirosina cinasa. Girard N, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019; resumen n.º 1339P.

- La mediana de tiempo en ITC-EGFR de primera o segunda generación fue de 13,6 meses.
- La mediana de tiempo en ITC-EGFR de tercera generación fue de 11,9 meses.
- La mediana de la supervivencia global para la secuencia de ITC-EGFR de primera o segunda generación, seguido por osimertinib, fue de 37,1 meses.
- Proporción de pacientes que permanecen vivos al final del análisis: 90,8 % a los 12 meses, 71,0 % a los 24 meses y 51,6 % a los 36 meses.

**La cohorte analizada confirmó la ampliación del tiempo de tratamiento con ITC y las tasas de supervivencia de los pacientes que recibieron ITC-EGFR de primera o segunda generación, seguido por osimertinib en un contexto de vida real.**

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ITC, inhibidor de la tirosina cinasa. Girard N, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019; resumen n.º 1339P.

fueron traspasados para recibir osimertinib. A pesar del traspaso a otra rama, su supervivencia no se equiparó con la del grupo con osimertinib como tratamiento de elección. También observamos algunas pruebas del mundo real que nos ayudan a aportar claridad a este asunto. El Dr. Girard y sus colaboradores compartieron datos nacionales franceses. Estudiaron los datos en un contexto de la vida real, evaluando pacientes que recibieron tratamiento de elección con un inhibidor del EGFR de primera o segunda generación, y que posteriormente continuaron recibiendo osimertinib. Así que contaron con unos 575 pacientes en este conjunto de datos.

Al observar los resultados de esos pacientes, la mediana de SLP con ITC-EGFR de elección fue de unos 13 meses. La mediana de SLP de osimertinib como secundario fue de unos 11 meses. Además, la mediana de supervivencia en este grupo de pacientes fue de 37 meses. Es importante tener en cuenta que este conjunto de datos solo consideró a aquellos pacientes que pudieron recibir tratamiento de elección y secundario, lo cual demuestra que esa secuenciación se tradujo en una mediana de supervivencia global de 37 meses.

Esto tiene valor en varios sentidos. Para empezar, incluso en el mejor de los casos, los pacientes que reciben tratamiento de elección y secundario presentan una mediana de supervivencia de tan solo 37 meses. Ahora ya sabemos que casi dos tercios de los pacientes no llegarán a recibir un tratamiento secundario, bien porque su enfermedad habrá progresado rápidamente o porque no habrán presentado mutación de T790M. Por eso, esta información es muy importante y justifica por qué el uso de osimertinib como tratamiento de elección puede ser una estrategia con más beneficios.

## Patrones de tratamiento de pacientes con CPNM IV y EGFRm+: Datos reales de la NOWEL network

J. Roeper

**Investigación del patrón de tratamiento y, especialmente, de la tasa de abandono entre el tratamiento de primera y segunda línea en pacientes EGFR+ de la red NOWEL network**

**Estudio retrospectivo de 1539 pacientes con CPNM IV no escamoso**

**De los 965 pacientes evaluados, se identificó a 148 (15 %) con mutación EGFRm+**

**144/148 de esos pacientes fueron tratados con terapia sistémica**

**Características de los pacientes con EGFRm+:**

- 55 % mutaciones del exón 19 frente a 36 % mutaciones del exón 21
- 64 % mujeres frente a 36 % hombres
- 64 % no fumadores/fumadores ocasionales frente a 33 % ex/actuales fumadores habituales
- 83 % ECOG 0/1 frente a 13 % ECOG 2/3

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; ECOG, estado del Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ITC, inhibidor de la tirosina cinasa; m+, mutación positiva. Roeper J, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019; resumen n.º 1339P.

- De los 144 pacientes, 14 están todavía recibiendo un tratamiento de elección, 9 se perdieron durante el seguimiento y 3 fallecieron durante el tratamiento de elección.
- 118 pacientes en total fueron candidatos para el tratamiento secundario, pero solo 84 (70 %) recibieron realmente ese tratamiento.
- Al comenzar a estar disponibles los ITC-EGFR de tercera generación, 72 pacientes fueron candidatos para tratamiento secundario, y 51 (71 %) lo recibieron.
- La mediana de SG de los pacientes que recibieron tratamiento secundario, tras acceder a los ITC-EGFR de tercera generación fue de 35 meses frente a 10 meses sin tratamiento secundario (p<0,000).
- De los 20 positivos para la mutación de T790M, 16 recibieron ITC-EGFR de tercera generación como tratamiento secundario con una mediana de la SG de 31 meses, frente a los 25 meses en el caso de los pacientes que no recibieron ITC-EGFR de tercera generación (p<0,002).

**Un número significativo de pacientes tratados con ITC de primera o segunda generación no llegó a recibir un tratamiento secundario, incluso a pesar de la amplia disponibilidad de los ITC de tercera generación.**

**Las razones para no recibir un tratamiento secundario fueron, en la mayoría de casos, el deterioro del estado funcional, la muerte o la falta de pruebas para T790M en una minoría de casos.**

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ITC, inhibidor de la tirosina cinasa; m+, mutación positiva; SG, supervivencia global. Roeper J, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019; resumen n.º 1339P.

Asimismo, vimos otro ensayo que abordó este enfoque de secuenciación. También evaluó datos del mundo real que habían obtenido de unos 1200 pacientes. Detectaron 145 pacientes con mutaciones del EGFR. Esos pacientes habían recibido tratamiento con ITC-EGFR.

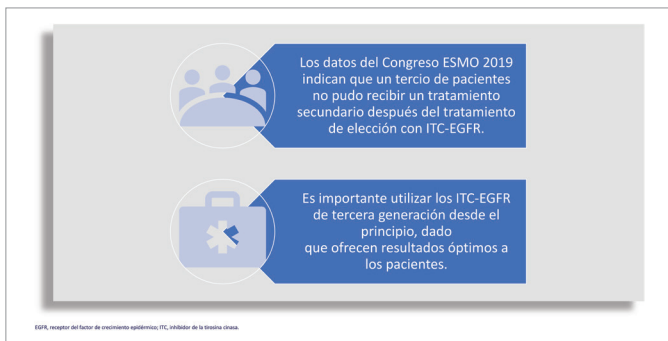
En los pacientes que recibieron tratamiento de elección con un ITC de una generación anterior, y que luego recibieron un ITC de tercera generación, se observó que la mediana de la supervivencia global fue de 48 meses. Sin embargo, solo aproximadamente 1 de cada 4 pacientes o 1 de cada 5 pacientes en el conjunto de datos recibió un tratamiento de inhibición del EGFR de elección y secundario. Para los pacientes que recibieron solo una línea de tratamiento con ITC-EGFR, la mediana de la supervivencia global fue de unos 25 meses. De nuevo, esto nos dice que si un paciente concreto se encuentra en la categoría de los que pueden recibir osimertinib como segunda línea de tratamiento, sus resultados serán mejores. Pero para la mayoría de pacientes fue factible solamente una línea de tratamiento. En el caso de los pacientes que no llegaron a recibir tratamiento secundario, no lo hicieron debido a una rápida progresión de la enfermedad, a su fallecimiento o a que las pruebas realizadas no lograron comprobar si sus tumores habían progresado a T790M o no.

## Implicaciones para la práctica

Considerando todo esto, vuelvo al punto anterior: recordemos que 1 de cada 3 pacientes no podrá recibir ningún tratamiento secundario tras haber recibido



## ¿Deberíamos usar ITC de tercera generación desde un principio para el CPNM EGFR+?



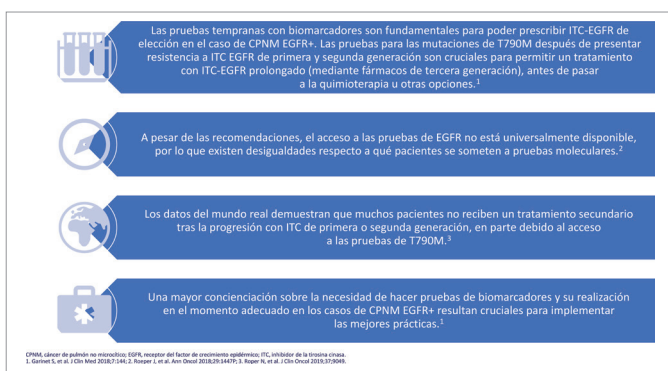
inhibidores del EGFR como tratamiento de elección. Aunque solo sea por eso, es importante administrar el mejor fármaco desde el principio. Si administramos un fármaco que no es el más óptimo desde el principio y lo mantenemos, existen 2 posibilidades entre 3 de que ese paciente en concreto no llegue a recibir osimertinib como tratamiento secundario, puesto que no todos los pacientes desarrollan T790M ni accederán al tratamiento secundario. Por esas razones, actualmente el paradigma del tratamiento ha cambiado para usar el fármaco más efectivo para el tratamiento de elección del cáncer de pulmón no microcítico con EGFR mutado, que según los resultados del estudio FLAURA es osimertinib.

### CONGRESO ESMO 2019: ¿CÓMO PODEMOS AJUSTAR EL TRATAMIENTO A CADA INDIVIDUO?

#### El foco en los biomarcadores en CPNM EGFR+

Revisemos ahora parte de la información relativa a los biomarcadores que hemos aprendido en relación con los pacientes con EGFR mutado en este congreso ESMO.

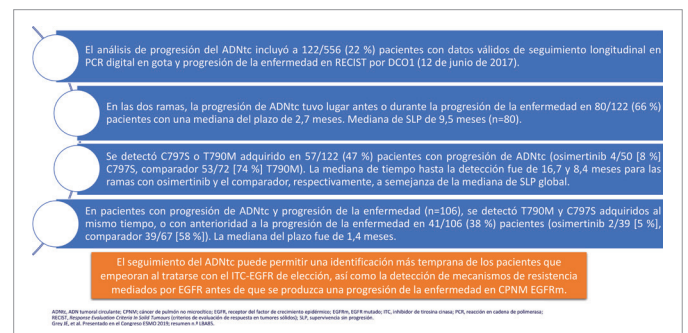
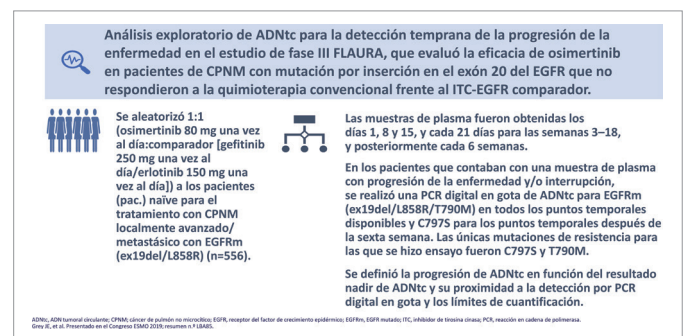
#### Biomarcadores para CPNM con EGFR+



tratamiento de los pacientes con un inhibidor del EGFR. Hemos observado datos de múltiples estudios que confirman que si no se detecta en el tejido, pero sí en el plasma, y se toma la decisión de tratar al paciente con ITC-EGFR, los resultados son tan buenos como cuando se dispone de un diagnóstico basado en un tejido. Esto resulta especialmente relevante para detectar mutaciones de T790M. Cuando los pacientes reciben un inhibidor de EGFR de primera o segunda generación y su enfermedad empeora, nos basamos principalmente en las muestras de plasma. Cuando estas muestras de plasma son positivas para T790, entonces se puede iniciar un tratamiento secundario con osimertinib para estos pacientes. Si el plasma da negativo, entonces todavía aconsejamos pasar a una biopsia de tejido para poder detectar todas las T790M que sea posible. A pesar de que esta tecnología ya está disponible en algunas partes del mundo, la detección de mutaciones de EGFR no es posible para cada paciente con cáncer de pulmón debido a diferentes impedimentos. Por lo tanto, es sumamente importante que comprendamos estas barreras y las afrontemos de manera que todo paciente con una mutación EGFR tenga la oportunidad de recibir el tratamiento adecuado.

### Seguimiento del ADN tumoral circulante (ADNtc) longitudinal para la detección de progresión de la enfermedad y resistencia en CPNM avanzado en el FLAURA

J.E. Grey



Sabemos que se puede utilizar el plasma para detectar mutaciones de EGFR. De hecho, en Estados Unidos, resulta viable tomar decisiones de tratamiento basándose en mutaciones de ADN tumoral circulante detectadas en plasma, si lo que se observa son mutaciones del exón 19 y el exón 21 en el plasma. Ya solo eso supone la base para el

Del estudio FLAURA, hemos aprendido algunos datos sobre el uso de ADN plasmático para detectar la resistencia en pacientes tratados con inhibidores del EGFR. El estudio FLAURA contaba con una colección seriada de muestras de sangre de pacientes, lo que permitía ver si se podía hacer un seguimiento de

lo que le sucede al ADNc especialmente relevante para la mutación del EGFR. Para ver, A. qué sucede cuando una persona comienza a recibir tratamiento con ITC-EGFR, y B. si se puede detectar la aparición de la resistencia antes de que se muestre en las exploraciones como enfermedad progresiva.

La respuesta para esto es que ambos son útiles. En el ASCO 2019 hemos demostrado que para los pacientes en los que se puede detectar mutaciones del EGFR de ADNtc desde el inicio, si se les realiza seguimiento en el transcurso de la inhibición de EGFR, en casi el 55 % de los pacientes se deja de ver la mutación del EGFR a partir de la sexta semana, lo que representa una respuesta al tratamiento. Si se les hace seguimiento posterior, se puede buscar la aparición o la reaparición de estas mutaciones para ver cuándo ha desaparecido la enfermedad y cuándo ha progresado. Este ha sido el tema de un resumen presentado por la Dra. Grey y sus colaboradores en este encuentro. De hecho, lo que demuestra es que la resistencia se puede detectar en la sangre antes que en las exploraciones. El tiempo medio a partir del cual se puede detectar la resistencia varía entre 2 y 3 meses. También se puede detectar la mutación de la resistencia en este subgrupo de pacientes. C797S es una de las vías de la resistencia, cuando los pacientes reciben terapia con osimertinib, que también se puede detectar de manera temprana, entre aproximadamente un mes y medio antes de que las exploraciones muestren una progresión de la enfermedad. Lo que estos datos nos indican es que el plasma puede ser una herramienta útil, pero recomiendo precaución a la hora de tomar decisiones de tratamiento basadas en la resistencia que se puede conocer a partir del plasma. En mi opinión, si el plasma presenta una mutación de la resistencia pero el paciente está respondiendo bien clínicamente, en esa situación mantendría al paciente en el tratamiento en curso mientras reflexiono sobre cómo voy a actuar cuando la resistencia aparezca. Pero no cambiaría el tratamiento basándome únicamente en la información del plasma.

### Expresión diferencial de B7-H4, VISTA, B7-H6, HHLA2, IDO-1, PD-L1 y CD8 en EGFR mutante y adenocarcinoma pulmonar silvestre

S. Yu

También estamos aprendiendo más sobre el microentorno inmunológico en los pacientes con cáncer de pulmón con EGFR mutado. Sabemos que los inhibidores del punto de control inmunitario, como los anticuerpos PD-1 o PD-L1, no funcionan bien en los pacientes con EGFR con mutaciones. De hecho, la tasa de respuesta con monoterapia de PD-1 en pacientes con mutaciones del EGFR es menor al 5 %. Por esta razón de desaconseja la inhibición de PD-1 para los pacientes con mutaciones del EGFR. Incluso si el paciente presenta una expresión del 100 % de PD-L1, si se trata de un paciente con cáncer de pulmón con mutaciones del EGFR, el tratamiento de elección

**Investigación para describir los perfiles de expresión de la familia B7 recientemente descubierta (B7-H4, VISTA, B7-H6, HHLA2), IDO-1, PD-L1 y CD8 en tejidos tumorales de adenocarcinoma pulmonar resecaados y búsqueda de la diana inmunológica potencial para el cáncer de pulmón con mutación del EGFR.**

**En la cohorte de descubrimiento, se seleccionó a un total de 372 pacientes con adenocarcinoma pulmonar que se habían sometido a resección del cáncer pulmonar.**

**Se determinó la expresión de B7-H4, VISTA, B7-H6, HHLA2, IDO-1, PD-L1 y CD8 mediante tinción inmunohistoquímica.**

**La cohorte de validación contiene otros 231 pacientes con adenocarcinoma pulmonar.**

CD8, célula de diferenciación B, EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico, PD-L1, figura 1 de nuestro programa. Yu, S, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019, resumen n.º 1340DQ.

**La expresión de B7-H4 fue ligeramente mayor en pacientes con EGFR mutado que en los de EGFR silvestre (p < 0,05).**

**La expresión de IDO-1, PD-L1 y CD8 fue significativamente menor en pacientes con EGFR mutado que en los de EGFR silvestre.**

**La expresión de B7-H6, IDO-1, PD-L1 y CD8 fue significativamente menor en pacientes con EGFR mutado que en los de EGFR silvestre.**

**Actualmente no existen fármacos anti-B7-H4.**

**En cuanto a los pacientes con la modalidad silvestre, los ensayos clínicos que investigaban la terapia con anti-IDO-1 en melanomas y CPNM han ofrecido malos resultados.**

**B7-H4 es una nueva diana inmunológica potencial para los pacientes con CPNM con mutación positiva del EGFR.**

CD8, célula de diferenciación B, CPNM, cáncer de pulmón no microcítico, EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico, PD-L1, figura 1 de nuestro programa. Yu, S, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019, resumen n.º 1340DQ.

debería ser un inhibidor del EGFR. En este encuentro, hemos visto datos que nos ayudan a comprender cuál es el microentorno inmunológico para un tumor con EGFR mutado.

Se trata de un estudio que examinaba muestras tumorales de pacientes de cáncer de pulmón no microcítico resecaados quirúrgicamente. Contaron con aproximadamente 230 pacientes con adenocarcinoma pulmonar y, concretamente, examinaron varios marcadores que dan información sobre numerosos puntos de control dentro del microentorno inmunológico. Partieron de linfocitos T buscando una nueva vía llamada proteína B7-H4. Y demostraron que en los pacientes con EGFR mutado, la expresión de B7-H4 era mayor que en los pacientes de tipo silvestre, mientras que la proteína B7-H4 era inferior. Además, este estudio sugirió que B7-H4 podría ser una diana para los pacientes con la enfermedad con mutaciones del EGFR.

Se puede decir que la enfermedad con mutaciones del EGFR generalmente presenta una carga de mutaciones menor, y los tumores tienden a ser algo más simples genéticamente, en comparación con los pacientes que padecen cáncer de pulmón asociado al tabaco. Esto podría explicar por qué el microentorno inmunológico no está tan estimulado para responder a la inhibición de PD-1 o PD-L1 en este punto.

### Frecuencia de las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de fase IB-IIIa con mutaciones positivas del EGFR tras completar la resección tumoral

M. Tsuboi

Hemos visto algunos datos sobre la frecuencia de las mutaciones del EGFR en el cáncer de pulmón en



## ¿Deberíamos usar ITC de tercera generación desde un principio para el CPNM EGFR+?

**Informe de la frecuencia de las mutaciones activadoras más comunes del EGFR en los pacientes cribados para los ensayos de fase III ADAURA, que estudiaban osimertinib como tratamiento adyuvante en CPNM en fase temprana después de una resección completa.**

ADAURA es un estudio controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y de fase III que evaluó la eficacia y la seguridad de osimertinib frente a placebo en 2447 pacientes.

En el cribado, 1087 pacientes que presentaban mutaciones del EGFR asociadas a la sensibilidad a los ITC-EGFR [ex19del (53%), L858R (42%)], solas o en combinación con inserciones en el exón 20 (3%), G719X (2%), S768I (1%), T790M (2%) o L861Q (1%) fueron examinados centralizadamente a partir de las muestras tumorales resecadas utilizando la prueba cobas® EGFR Mutation Test.

Algunos pacientes pueden haber sido preseleccionados en función de las mutaciones del EGFR utilizando pruebas locales.

Pacientes adultos con histología fundamentalmente no escamosa, CPNM de fase IB-IIIa con EGFRm, tras completar una resección tumoral, en ausencia de quimioterapia adyuvante o con posterioridad a esta.

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ERL, erlotinib; ITC, inhibidor de la tirosina cinasa; PL, placebo; RAM, ramucirumab; SLP, supervivencia sin progresión. Tsuboi M, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019; resumen A.7.1489D.

**Debería tratarse con precaución la frecuencia global de las mutaciones del EGFR (44 %) debido a las diferencias, previas a la selección, entre los distintos países.**

Prevalencia elevada de mutaciones del EGFR en pacientes asiáticos y mujeres con CPNM de fase IB-IIIa tras una resección completa, algo que concuerda con el estado avanzado.

La detección de mutaciones del EGFR puede considerarse en el contexto adyuvante, aunque no se recomienda usar los ITC-EGFR como tratamiento habitual en este contexto.

Mutación	Número (%) de pacientes			
	Asiáticos (n=681)		No asiáticos (n=402)	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Ex19del	129 (19)	209 (31)	55 (14)	177 (44)
L858R	103 (15)	216 (32)	29 (7)	107 (27)
S768I	4 (1)	4 (1)	1 (<1)	2 (1)
G719X	4 (1)	9 (1)	2 (1)	9 (2)
Ex20ins	2 (<1)	7 (1)	4 (1)	15 (4)
T790M	3 (<1)	6 (1)	3 (1)	7 (2)
L861Q	3 (<1)	1 (<1)	0	4 (1)

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ERL, erlotinib; ITC, inhibidor de la tirosina cinasa. Tsuboi M, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019; resumen A.7.1489D.

fase temprana. Sabemos que para los pacientes con cáncer de pulmón resecado quirúrgicamente se recomienda la quimioterapia adyuvante cuando los pacientes cuentan con ganglios positivos o con tumores de más de 4 cm. Existe un ensayo clínico aleatorizado, actualmente en curso, que estudia la inhibición de EGFR como terapia adyuvante. Este ensayo se conoce como ensayo ADORA. En él, los pacientes con cáncer de pulmón resecado quirúrgicamente reciben quimioterapia adyuvante y son aleatorizados para recibir osimertinib o no recibirlo, en función de la presencia de mutaciones del EGFR, de manera que únicamente se aleatoriza a los pacientes con enfermedad y mutaciones del EGFR. En este encuentro hemos observado algunos datos sobre prevalencia de biomarcadores de la mutación del EGFR a partir del ensayo ADORA. También se ha comentado que existió una proporción relativamente mayor de pacientes con mutaciones del EGFR dentro de la enfermedad en fase temprana. La prevalencia fue de aproximadamente el 45 % en esta población de pacientes.

Está enriquecido para los pacientes asiáticos, lo que explicaría por qué existe una mayor prevalencia de la mutación del EGFR. De todas formas, este estudio ha completado la fase de recolección, y esperamos ver los resultados en los próximos años. Con suerte, este estudio nos ayudará a comprender si la inhibición del EGFR contribuirá para curar pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en etapas tempranas.

**Impacto de ramucirumab (RAM) + erlotinib (ERL) sobre las mutaciones del EGFR en ADN tumoral circulante: primer informe de un estudio biomarcador en pacientes japoneses del RELAY: estudio de fase III global de ERL + RAM o placebo (PL) de 1L en CPNM metastásico con mutaciones activadoras del EGFR**

K. Nishio

**Subestudio exploratorio de biopsia líquida en el ensayo RELAY para investigar la resistencia adquirida a ITC-EGFR, incluyendo si RAM+ERL afecta a la ocurrencia de T790M y/u otras mutaciones de resistencia adquirida.**

**El estudio RELAY descubrió que RAM+ERL mejoró la SLP, comparado con PL+ERL en CPNM con mutaciones positivas del EGFR.**

**Población de biomarcadores 1: pacientes con resultados desde la línea basal (sin T790M detectado) y seguimiento de 30 días post-progresión (42 pacientes; 19 RAM+ERL y 23 PL+ERL).**

**Población de biomarcadores 2: pacientes con mutaciones activadoras del EGFR detectadas en la muestra con seguimiento de 30 días post-progresión (23 pacientes; 8 RAM+ERL y 15 PL+ERL).**

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ERL, erlotinib; ITC, inhibidor de la tirosina cinasa; PL, placebo; RAM, ramucirumab; SLP, supervivencia sin progresión. Nishio K, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019; resumen A.7.1523P.

**La población PCR digital en gota incluyó a 42 pacientes y presentó un IR de SLP similar a la ITT de la población completa.**

**Las tasas de positividad de la mutación T790M del EGFR en el seguimiento de 30 días no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento: 26 % (5 de 19) (IC del 95 %, 12-49 %) en RAM+ERL y 30 % (7 de 23) (IC del 95 %, 16-51 %) en PL+ERL (p=1,0).**

**Al evaluar las tasas de T790M post-progresión acumuladas, de acuerdo con la cantidad de ciclos recibidos antes de la progresión de la enfermedad, las tasas para los pacientes que habían progresado en el Ciclo 4, Ciclo 12 o Ciclo 53 fueron 0 %, 17 % y 26 % para RAM+ERL, y 0 %, 33 % y 30 %, respectivamente, para PL+ERL.**

**Los resultados preliminares sugieren que RAM+ERL podría retrasar potencialmente la aparición de resistencia de la mutación T790M.**

**El tratamiento con RAM+ERL proporcionó una SLP superior, con tasas similares de T790M en la progresión, en comparación con PL+ERL, lo que sugiere un potencial para un tratamiento efectivo dirigido al EGFR tras la progresión con RAM+ERL.**

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ERL, erlotinib; ITC, inhibidor de la tirosina cinasa; PL, placebo; RAM, ramucirumab; SLP, supervivencia sin progresión. Nishio K, et al. Presentado en el Congreso ESMO 2019; resumen A.7.1523P.

También hemos aprendido de los resultados del estudio RELAY, que comparó la combinación de erlotinib y ramucirumab, con erlotinib solo. Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal VEGFR2, y en este ensayo hemos observado que la mediana de la SLP mejoró para los pacientes tratados con ramucirumab y erlotinib.

Este estudio no permitió que participasen los pacientes con metástasis cerebrales. Por lo tanto, los pacientes formaron un grupo enriquecido con un pronóstico ligeramente mejor que los del ensayo FLAURA.

En este encuentro, el investigador ha respaldado los datos de resistencia de T790M para los pacientes en el ensayo RELAY. Y lo que hemos aprendido es que las dos ramas del estudio mostraron prevalencias o incidencias de la mutación T790M comparables en el momento en el que los pacientes desarrollaron resistencia adquirida al tratamiento de elección. Y en este caso, en el momento de la resistencia adquirida los pacientes con T790M podrán recibir osimertinib posteriormente.

### Implicaciones para la práctica

Los datos del Congreso ESMO 2019 han cambiado el panorama del tratamiento para el CPNM con EGFR mutado.

En el horizonte se atisban nuevas combinaciones de tratamiento que incluyen ITC EGFR de tercera generación para mejorar los resultados en los pacientes.

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ITC, inhibidor de la tirosina cinasa.

En este encuentro hemos podido observar interesantes avances en el panorama del EGFR mutado. Las noticias más importantes las aporta el estudio FLAURA, que ha demostrado una mayor

supervivencia global con osimertinib. Cabe destacar que esta es la primera vez que sucede, y que el FLAURA es el primer estudio en el que un inhibidor del EGFR, o cualquier ITC, ha demostrado ser superior a otro ITC presentando una ventaja en la supervivencia en todos los enfoques oncológicos.

Por eso estamos muy contentos con los resultados del estudio FLAURA, y esperamos que esto sea un

nuevo avance para nuestros pacientes con cáncer de pulmón con mutación del EGFR. Esperamos descubrir cómo sacar partido a los beneficios obtenidos con osimertinib desarrollando nuevos enfoques de combinación que nos ayuden a mejorar el tratamiento de pacientes con mutación del EGFR. □

---

Los productos no aprobados o los usos no aprobados de los productos aprobados podrán ser debatidos por el cuerpo docente. Estas situaciones pueden reflejar el estado de la aprobación en una o más jurisdicciones. El cuerpo docente que lo presenta ha recibido recomendaciones de touchIME para asegurar que exponen tales referencias a los usos no etiquetados o no aprobados. La mención de estos productos o usos en las actividades de touchIME no supone ni implica ninguna aprobación por parte de touchIME de ningún producto no aprobado o uso no aprobado. touchIME no se hace responsable de los errores u omisiones.

Este contenido va dirigido exclusivamente a profesionales sanitarios.

Fecha de lanzamiento: octubre de 2019