

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 124-2023/V1/05042023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de amivantamab (Rybrevant[®]) en cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Fecha de publicación: 05/04/2023

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con el 18% del total de muertes por cáncer en 2020 (1). En España, los tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón, fueron la primera causa de muerte por cáncer (21.918) en 2020, siendo también la principal causa de mortalidad en varones (16.615) y la segunda en mujeres (5.303) (2). En España, el CP será el tercer tipo de cáncer más frecuente en 2022, detrás del cáncer colorrectal y de mama, y se estiman 30.948 nuevos casos de CP (22.316 en hombres y 8.632 en mujeres) (2).

La edad media al diagnóstico del CP oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (3). El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (4). No obstante, se estima que alrededor del 25% de los casos de CP se diagnostican en personas que nunca han fumado. Entre los factores de riesgo en no fumadores se incluyen la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco, exposición a ciertos carcinógenos como asbesto o radón, factores hormonales, genéticos y la dieta (5, 6).

Los tumores pulmonares se clasifican en función de su histología en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (15-20%) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (80-85%) (7). Dentro de los carcinomas de pulmón no microcíticos (CPNM) se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (8). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (9).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV) y presentan muy mal pronóstico como refleja la tasa de supervivencia a 5 años del 10-13% en estadios avanzados e inferior al 5% en metastásicos (10), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo.

Entre las mutaciones conductoras más frecuentes en CPNM están las alteraciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), siendo las más frecuentes las deleciones puntuales del exón 19 (Del19) y las mutaciones

puntuales del exón 21 (L858R) que representan el 85-90% (11-13) de todas las mutaciones del -EGFR, así como las inserciones en el exón 20 del EGFR (Ex20ins), que representan $\leq 12\%$ de los CPNM EGFR positivos (0,7% a 2% de todos los adenocarcinomas de pulmón CPNM (14-18). En general, las mutaciones de EGFR son más frecuentes en personas que nunca han fumado, en el subtipo histológico de adenocarcinoma, en mujeres y en pacientes asiáticos (19).

El objetivo del tratamiento en CPNM avanzado es retrasar o prevenir la recurrencia, reducir el riesgo de recaídas en el SNC, aumentar la supervivencia, el manejo de los síntomas y mejorar la calidad de vida, reduciendo al mínimo los posibles efectos secundarios producidos por el tratamiento (4, 20).

La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores pronósticos como la histología del tumor, comorbilidades, la afectación ganglionar, el estadio de la enfermedad, así como los factores predictivos como son la presencia de alteraciones moleculares susceptibles de ser tratadas con terapias dirigidas (mutación EGFR, traslocación EML4-ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, NTRK), o bien la expresión de PD-L1 para evaluar la indicación de una inmunoterapia como tratamiento único en tumores con alta expresión de PD-L1 en las células tumorales (definida como $\geq 50\%$) en CPNM sin alteraciones oncogénicas. Por ello, antes de iniciar un tratamiento en pacientes con CPNM avanzado las guías de tratamiento recomiendan la realización de tests moleculares para priorizar las terapias dirigidas (4, 20) y evaluar la expresión de PD-L1 (4, 20, 21-24).

La presencia de Ex20ins EGFR se correlaciona con un peor pronóstico debido a la ineficacia de las terapias dirigidas disponibles hasta el momento actual (15). Por ello, a diferencia de otras alteraciones oncogénicas el tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM avanzado con Ex20ins EGFR es la quimioterapia con un doblete de platino. Tampoco hay un tratamiento aprobado en segunda línea y la inmunoterapia no se recomienda en estos pacientes, por lo que en la práctica habitual se prescribe quimioterapia con taxanos y en algunos casos inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) de EGFR con una eficacia limitada y asociadas con resistencia primaria. Amivantamab (anticuerpo biespecífico del receptor EGFR y MET) es el primer tratamiento autorizado en la Unión Europea (UE)

dirigido específicamente a las Ex20ins-EGFR en el CPNM avanzado tras progresión a terapias con platino.

AMIVANTAMAB (RYBREVANT®)

Amivantamab (Rybrevant®) en monoterapia ha recibido la aprobación “condicional” para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (Ex20ins-EGFR), tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino (25). Antes de iniciar el tratamiento con amivantamab, se debe determinar que el paciente es positivo para Ex20ins-EGFR mediante un método de diagnóstico validado.

La dosis recomendada de amivantamab es de 1050 mg en pacientes con peso corporal menor de 80 kg y 1400 mg en pacientes ≥ 80 kg al inicio del tratamiento. No es necesario ajustar la dosis en caso de que se produzcan cambios posteriores en el peso corporal. En las 4 primeras semanas de tratamiento amivantamab se administra semanalmente (semanas 1 a 4) y a partir de la semana 5 se administra cada 2 semanas (días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días), hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La primera dosis del ciclo 1 se divide en 2 días con la primera perfusión de 350 mg el día 1 y 700 mg (peso corporal < 80 kg) o 1050 mg (peso corporal ≥ 80 kg) el día 2 (25).

Antes de la perfusión (días 1 y 2 de la semana 1), se deben administrar antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP). Para las dosis posteriores, se deben administrar antihistamínicos, antipiréticos y antieméticos según sea necesario.

Rybrevant® se presenta como concentrado para solución para perfusión en un vial de 7 ml que contiene 350 mg de amivantamab.

Farmacología

Amivantamab es un anticuerpo biespecífico de los receptores EGFR y MET. Interrumpe las funciones de señalización del EGFR y MET mediante el bloqueo de la unión del ligando y el aumento de la degradación del EGFR y MET, impidiendo así el crecimiento y la progresión tumoral. La presencia de EGFR y MET en la superficie de las células tumorales también permite dirigirse a estas células para que sean destruidas por células inmunitarias, como los linfocitos citolíticos naturales y los macrófagos, a través de los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y de trogocitosis, respectivamente (25).

Eficacia (25-27)

La autorización condicional de amivantamab se basa en los resultados del estudio de fase 1 EDI1001 (CHRYSALIS), exploratorio, multicéntrico, no comparativo, abierto y de

múltiples cohortes (6 cohortes). El estudio tiene dos partes, una de escalada de dosis y otra de expansión, para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de amivantamab en pacientes con CPNM avanzado con mutaciones de EGFR y mutaciones o amplificaciones de MET. En la parte 1, de escalado de dosis el objetivo principal fue determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la dosis recomendada para la parte 2 (RP2D). En la parte 2, de expansión de dosis el objetivo principal fue determinar la seguridad, tolerabilidad y actividad antitumoral de amivantamab a la RP2D, siendo la variable principal la tasa de respuesta global (TRG). Como objetivos secundarios se incluyeron la duración de respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Entre mayo de 2016 y junio de 2020 el estudio incluyó un total de 362 pacientes. Para la parte 1 de escalada de dosis (de 140 a 1750 mg) se incluyeron un total de 77 pacientes que fueron evaluados en 6 cohortes con diferentes dosis. No se identificó la dosis máxima tolerada y se seleccionó como dosis recomendada de amivantamab endovenoso para el ensayo fase 2 la dosis de 1050 mg (1400 mg para pacientes ≥ 80 kg) administrado semanalmente durante 4 semanas y posteriormente cada 2 semanas a partir de la semana 5. En la parte 2 de expansión del estudio, se evaluó esta dosis de amivantamab en 6 cohortes diferentes, incluyendo un total de 258 pacientes que recibían amivantamab hasta la progresión o toxicidad. Los pacientes incluidos en esta parte de expansión debían tener CPNM avanzado con enfermedad medible, mutaciones de EGFR, o bien mutaciones o amplificaciones de MET. Específicamente la cohorte D de la parte de expansión fue la que evaluó amivantamab en 114 pacientes con CPNM avanzado y EGFRins20 que habían progresado al menos un tratamiento previo de quimioterapia con platino y no habían recibido tratamientos previos con fármacos anti-EGFRins20. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad si el investigador consideraba que el paciente obtenía beneficio clínico.

En el estudio se investigaron diferentes regímenes, amivantamab en monoterapia y en combinación con otros fármacos, si bien sólo se solicitó la autorización para amivantamab en monoterapia.

Los resultados de eficacia proceden de 114 pacientes [5 pacientes de la Parte 1 del ensayo y 109 de la Parte 2 (4 de la cohorte A y 105 de la cohorte D)] que cumplieron con los criterios de selección: adultos (≥ 18 años) con CPNM confirmado histológica o citológicamente, no reseccable o metastásico con mutaciones Ex20ins-EGFR, que habían recibido al menos la dosis recomendada para la fase 2 del estudio de amivantamab en monoterapia (RP2D) hasta el 4 de junio de 2020, tras progresión a terapia basada en platino, con estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1 y adecuada función de órganos y médula ósea. El tratamiento previo debía haberse suspendido en las 2-4 semanas previas al inicio. Se excluyeron del estudio pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluida la EPI inducida por fármacos o neumonitis por radiación que hubiera precisado tratamiento con esteroides u otros agentes inmunosupresores en los 2 últimos años. También los pacientes con metástasis cerebrales activas o no tratadas

fueron excluidos del estudio. Sin embargo, los pacientes con metástasis cerebrales clínicamente estables previamente tratadas y asintomáticos y en tratamiento con dosis bajas de corticosteroides (≤ 10 mg de prednisona o equivalente) durante al menos 2 semanas antes del inicio del estudio pudieron participar en el mismo.

La dosis y la pauta posológica de amivantamab en monoterapia se seleccionó de acuerdo con los resultados de eficacia, seguridad y farmacocinética de la Parte 1 y 2 del ensayo.

Para minimizar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), la primera dosis del ciclo 1 se administró en 2 días (días 1 y 2), la primera infusión de 350 mg el día 1 y 700 mg (peso corporal < 80 kg) o 1.050 mg (peso corporal ≥ 80 kg) el día 2, y premedicación (antihistamínicos, antipiréticos y glucocorticoides).

Se analizaron localmente muestras de tejido tumoral (93%) y/o plasma (10%) de todos los pacientes para determinar el estado de las Ex20ins-EGFR, utilizando una técnica de secuenciación de nueva generación (NGS) en el 46% de los pacientes y/o una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el 41% de los pacientes; en el 4% de los pacientes no se especificaron los métodos de detección.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador, definida por la proporción de sujetos que lograron una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) confirmada según criterios RECIST v1.1. La TRG también fue evaluada por revisión central independiente enmascarada (RCIE). Las variables secundarias fueron la DR según la evaluación del investigador, en pacientes con RC o RP confirmada, la tasa de beneficio clínico (TBC), definida como el porcentaje de sujetos que logran respuesta (RC o RP) y enfermedad estable (EE) durante al menos 11 semanas ($TBC = RC + RP + EE$), según criterios RECIST v1.1 y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF), definido como el tiempo desde la primera administración de amivantamab hasta a la suspensión del tratamiento por cualquier motivo (incluida la progresión de la enfermedad, toxicidad del tratamiento o muerte), la SLP según la evaluación del investigador y por RCIE y la SG.

En el momento del corte de datos de 30 de marzo de 2021, 61 (53,5%) pacientes continuaban en el estudio, 14 (12,3%) pacientes habían suspendido el tratamiento, en 12 (10,5%) fue por decisión del paciente.

En 19 (16,7%) pacientes hubo desviaciones importantes del protocolo. Las principales desviaciones del protocolo fueron la inclusión de 5 (4,4%) pacientes que no cumplían criterios, 4 (3,5%) pacientes recibieron una dosis incorrecta de amivantamab y en 6 (5,3%) pacientes hubo criterios para la retirada del estudio pero no se suspendió el tratamiento.

Las características demográficas y de la enfermedad de los 114 pacientes incluidos en la evaluación de la eficacia fueron: mediana de edad de 61,7 años (intervalo: 36-84), 41,2% ≥ 65 años; 61,4% mujeres; 51,8% asiáticos y el 36,8% de raza blanca. El 80,7% pesaba menos de 80 kg. En el 95,6% de los pacientes la histología era de adenocarcinoma, un 78,9% se encontraban en estadio IV y 8,8% en estadio III,

el 44,7% presentaba metástasis óseas, 25,4% con metástasis cerebrales y un 11,4% con metástasis hepáticas. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento fue de 17,5 meses (rango, 1,5-130,1). El 28,9% tenía un estado funcional ECOG de 0, el 70,2% ECOG de 1 y un paciente (0,9%) ECOG de 2; el 57% no había fumado nunca. Se observaron inserciones en el exón 20 en 8 residuos diferentes; los residuos más frecuentes fueron A767 (21,9%), S768 (15,8%), D770 (12,3%) y N771 (11,4%) (25).

La mediana del número de tratamientos anteriores era 2 (intervalo: 1 a 7 tratamientos), un 42,1% había recibido un tratamiento previo y un 29,8% dos tratamientos previos, mientras que el 28,1% había recibido ≥ 3 y el 25% había recibido tratamiento previo para metástasis cerebrales. En cuanto al tratamiento previo, todos los pacientes (100%) habían recibido tratamiento sistémico previo basado en platino, el 62,3% carboplatino y el 55,3% cisplatino. El 60,5% de los pacientes había recibido pemetrexed, 21,1% paclitaxel, 16,7% docetaxel, 43,9% inmunoterapia y un 20,2% ITK-EGFR (5,3% osimertinib y 6,1% afatinib).

Los resultados principales de las variables de eficacia del estudio CHRYSALIS del último corte de datos disponible (30 de marzo de 2021) tras una mediana de seguimiento de 12,5 meses, se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio CHRYSALIS - población de eficacia que recibió una primera dosis de amivantamab el 4 de junio de 2020 o antes) (fecha corte datos 30 de marzo de 2021) (26)

Variable de eficacia	Evaluación del investigador (N = 114)	Evaluación del RCIE (N = 114)
Tasa de respuesta global (TRG)^{a,b} N (%) (IC 95%)	42 (36,8%) (28, 46,4)	49 (43,0%) (33,7, 52,6)
Respuesta completa (RC)	0%	3 (2,6%)
Respuesta parcial (RP)	42 (36,8%)	46 (40,4%)
Enfermedad estable (EE)	56 (49,1%)	47 (41,2%)
Progresión de la enfermedad (PE)	14 (12,3%)	15 (13,2%)
Tasa de beneficio clínico (TBC) N (%) (IC 95%)	86 (75,4%) (66,5, 83,0)	84 (73,7%) (64,6, 81,5)
Duración de la respuesta (DR) Mediana ^c (IC 95%), meses	12,5 (6,5, 16,1)	10,8 (6,9, 15,0)
Pacientes con DR ≥ 6 meses	27 (64,3%)	27 (55,1%)
Supervivencia libre de		

progresión (SLP) % eventos Mediana, (IC 95%), meses	71% 6,9 (5,6, 8,6)	70% 6,7 (5,5, 9,7)
Tasa SLP a 12 meses (IC 95%)	35% (26, 44)	29% (21, 39)
Tasa de SLP a 24 meses (IC 95%)	18% (9, 30)	0%
Supervivencia global (SG) % eventos Mediana, (IC 95%), meses	35% 22,8 (17,5, NA)	
Tasa SG a 12 meses (IC 95%)	73% (63, 80)	
Tasa SG a 24 meses (IC 95%)	40% (21, 58)	

IC = Intervalo de confianza; NA = no alcanzada; RCIE = revisión central independiente enmascarada; TBC = tasa de beneficio clínico (RC+RP+EE); TRG = tasa de respuesta global (RC+RP); RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; DR = duración de la respuesta; SLP = supervivencia libre de progresión; SG = supervivencia global.

a Respuesta confirmada

b Los resultados de la TRG y la DR según la evaluación del investigador coincidieron con los de la evaluación de la RCIE; la TRG según la evaluación de la RCIE fue del 43% (34%, 53%), con una tasa de RC del 3% y una tasa de RP del 40%; la mediana de la DR según la evaluación de la RCIE fue de 10,8 meses (IC 95%: 6,9, 15,0), y los pacientes con una DR \geq 6 meses según la evaluación de la RCIE fueron el 55%.

c Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

Los resultados del análisis de sensibilidad de la SLP fueron similares al del análisis principal, mediana de SLP 6,87 meses (IC 95%: 5,49, 8,28).

La mediana del tiempo hasta la respuesta (TTR) para los 42 pacientes con respuesta evaluados por el investigador fue de 1,6 meses (rango: 1,3 a 9,7 meses). Las respuestas parciales en general, ocurrieron antes de los 2 meses de tratamiento.

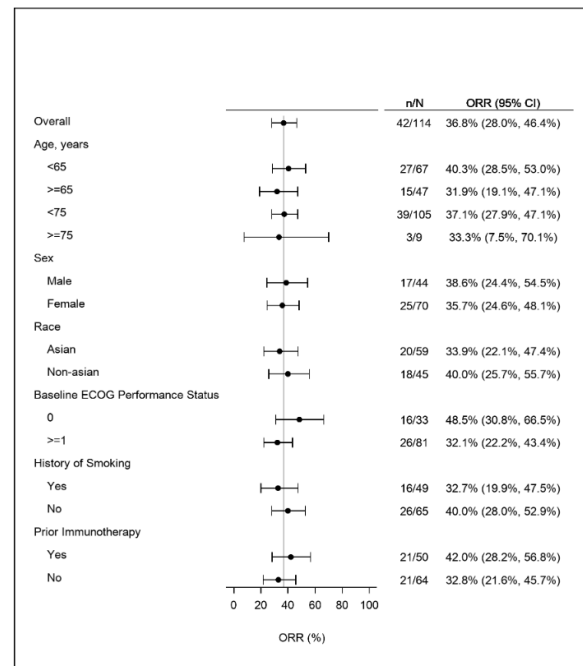
Análisis de subgrupos

En la figura 1 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la TRG evaluada por el investigador y en la figura 2 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la TRG evaluada por el investigador según el número de líneas previas de tratamiento que habían recibido los pacientes evaluables para la eficacia, con fecha de corte de datos de 08 de octubre de 2020.

La TRG por el investigador (37%) fue consistente entre los subgrupos (32-48%) por evaluación del investigador. La TRG por RCIE (43%) también fue consistente entre los subgrupos (33-55%). No se observaron diferencias en eficacia entre los pacientes que tenían \geq 65 años y los que tenían < 65 años., tampoco se observaron diferencias en pacientes que habían recibido inmunoterapia previa respecto a los que no la habían recibido. Se observaron diferencias en

el estado funcional ECOG, en pacientes con ECOG 0 la TRG fue del 48% y en pacientes con ECOG 1 fue del 32%.

Figura 1. Forest-Plot del análisis de subgrupos del estudio CHRYSALIS de la tasa de respuesta global (TRG) por evaluación del investigador. Fecha corte de datos 30 de marzo de 2021 (26)

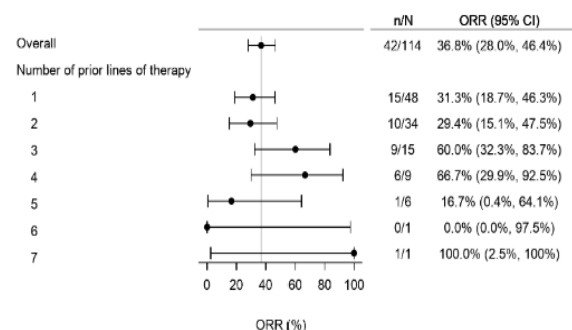


Nota: Los pacientes sin información de la raza no se incluyeron en el análisis.

Pacientes con enfermedad medible al inicio.

La primera dosis de amivantamab debía haberse administrado hasta el 4 de junio de 2020.

Figura 2. Forest Plot del estudio CHRYSALIS de la TRG por número de líneas de tratamiento previas. Fecha corte de datos 08 de octubre de 2020 (26)



La actividad antitumoral de amivantamab se observó en todos los subgrupos pre-especificados (edad, sexo, raza,

estado general, tabaquismo, tratamiento previo con inmunoterapia) y en subpoblaciones post-hoc (antecedente de metástasis cerebrales, número de líneas previas de tratamiento, tratamiento previo con inhibidores de EGFR).

En el estudio no se requería realizar pruebas de imagen para detectar nuevas metástasis cerebrales durante el tratamiento, ni la determinación de las respuestas intracraneales.

Entre los 63 pacientes con muestras de biopsia líquida, se identificaron 25 variantes de Ex20ins-EGFR y amivantamab obtuvo respuesta con independencia de la localización de estas variantes. Sin embargo, en un 18% de los casos no se detectó el subtipo de inserción en biopsia líquida y en algunos subgrupos de inserciones el número de pacientes era muy limitado para poder obtener conclusiones definitivas.

Estudio de soporte: Estudio NSC1002. Datos en vida real (Real-world data, RWD, por sus siglas en inglés) (26)

Los pacientes con CPNM avanzado con mutaciones Ex20ins-EGFR han sido excluidos de la mayoría de los estudios de fase 3 con ITK-EGFR, y los estudios que se han publicado se han basado en análisis retrospectivos o series/informes de casos. Dado que el ensayo CHRYSALIS es un estudio de un solo brazo, no aleatorizado, los datos de vida real pueden servir para conocer el pronóstico de estos pacientes y como la introducción de nuevas terapias podrían impactar en su pronóstico. En el estudio NSC1002 de cohorte retrospectivo de RWD, se analizaron las variables clínicas de pacientes con Ex20ins-EGFR y mutaciones comunes del EGFR en vida real. Este estudio incluyó pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de CPNM avanzado entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de mayo de 2020 del registro Flatiron (base de datos de más de 280 centros de EEUU, con historias clínicas de pacientes con cáncer) con mutaciones del Ex20ins-EGFR u otras mutaciones en EGFR. Se evaluaron 3014 pacientes que cumplieron con los criterios del estudio, 181 en la cohorte Ex20ins-EGFR y 2833 en la cohorte de otras mutaciones de EGFR (cEGFR).

Las características basales de los 3014 pacientes que cumplieron los criterios del estudio fueron en general, similares en la cohorte con CPNM Ex20ins-EGFR y cohortes con otras mutaciones de EGFR (cEGFR), excepto la proporción de hombres (39% vs. 33%, respectivamente) y antecedentes de tabaquismo (54% vs. 45%, respectivamente). Las características demográficas para las cohortes con CPNM con mutación Ex20ins-EGFR y con mutación cEGFR fueron, respectivamente: mediana de edad de 67,4 vs. 69,4 años, el 61,3% vs. 66,9% eran mujeres, 60,2% vs. 56,6% de raza blanca, 6,1% vs. 13,4% asiáticos, 53,0% vs. 46,8% con ECOG ≤ 1 , 7,2% vs. 10,3% con ECOG ≥ 2 , 96,1% vs. 96,8%, con CPNM no escamoso, 73,3% vs. 78,7% con enfermedad en estadio IV y 53,6% vs. 44,9% fumadores.

En el entorno de primera línea (181 pacientes con mutaciones del Ex20ins-EGFR y 2833 con cEGFR) los pacientes con Ex20ins-EGFR presentaron una supervivencia menor que los cEGFR: supervivencia global en vida real (SGrw) 16,23 meses (IC 95%: 11,04, 19,38) vs 25,49 meses (IC 95%: 24,48, 27,04); HR ajustada (AdjHR) 1,75 (IC 95%: 1,45, 2,13).

Entre los pacientes que habían recibido un ITK en cualquier línea (2825) la mediana de SLP también fue menor en estos pacientes: 2,86 meses (IC 95%: 2,14, 3,91) vs 10,45 meses (IC 95%: 10,05, 10,94); AdjHR 2,7 (IC 95%: 2,05, 3,54).

El régimen de quimioterapia basada en platino era el tratamiento de primera línea administrado con mayor frecuencia (61,3%), seguido del tratamiento con ITK en monoterapia (21,5%). En segunda línea de tratamiento en el 23,5% y 13% se había administrado quimioterapia con platino y sin platino, respectivamente, en el 21,7% ITK y en el 28,7% inmunoterapia. En el análisis global (primera línea) se observa una mediana de SG de 16,2 meses en pacientes con Ex20ins-EGFR. Después de la quimioterapia basada en platino o ITK, la supervivencia libre de progresión en vida real (SLPrw) oscila entre 2,3 y 5 meses con el tratamiento de segunda línea, con una mediana de 3,2 meses.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La principal limitación es el carácter exploratorio del ensayo clínico de fase I de un único grupo de tratamiento, en el que no hubo una población de análisis de prueba de hipótesis planificada previamente (prueba de concepto) que dificulta la contextualización de los resultados.

Otra de las limitaciones del estudio es haber evaluado una variable intermedia (la TRG evaluada por el investigador), como criterio principal de eficacia. Aunque la TRG también fue evaluada por un CRIE, se considera un análisis de sensibilidad. Los resultados de TRG por el investigador y por el CRIE fueron consistentes, así como las estimaciones de TRG en los diferentes análisis llevados a cabo durante el proceso regulatorio con diferentes puntos de corte. Las variables secundarias relacionadas con el tiempo hasta el evento (TBC, DR, SLP y SG), en este estudio solo serían relevantes para la contextualización, además, los resultados de SG inmaduros en el momento del último análisis (35% de eventos) no permiten extraer conclusiones sobre el potencial beneficio final del tratamiento en este sentido. Queda por tanto, por determinar, si los resultados de eficacia se traducen en una mejor TBC, SLP y SG y en qué magnitud, así como el potencial impacto en la evolución de la enfermedad.

Otra limitación sería el sesgo de selección, los sujetos del estudio podrían no reflejar la población de pacientes en práctica clínica, al tratarse de un grupo de pacientes muy seleccionado y probablemente con mejor pronóstico. Las características de la población diana condicionan el tamaño de la muestra. Por otra parte, los análisis de subgrupos realizados no estaban preespecificados y carecen de utilidad para extraer conclusiones.

En relación al perfil de seguridad, la propia naturaleza del estudio (abierto de un único grupo de tratamiento, sin aleatorización y sin cegamiento), no permite una atribución causal concluyente del perfil de efectos secundarios de amivantamab. Si bien, la información proporcionada hasta ahora, es consistente con los efectos adversos (EA) conocidos con el tratamiento con anticuerpos como son las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) y con los EA conocidos con el tratamiento de inhibidores de EGFR y MET. En general, los efectos adversos relacionados con el

tratamiento (EART) se pudieron manejar con modificación de la dosis o, para las RRP, modificación de la perfusión y el tratamiento de los síntomas. Los EART que llevaron a suspender el tratamiento con amivantamab ocurrieron en el 5,2% de los pacientes. No hubo muertes que se consideraran relacionadas con el tratamiento con amivantamab.

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada-grave, y los datos de seguridad en pacientes ≥ 75 años de edad son limitados. Con los datos disponibles no se pueden obtener conclusiones sobre la posible hepatotoxicidad, embriotoxicidad y alteración de la fertilidad con amivantamab.

Cabe resaltar que como parte del compromiso adquirido por el laboratorio titular en el momento de la autorización condicional de amivantamab, se tendrán que presentar resultados de cualquier corte de datos posterior del estudio EDI1001 (CHRYSALIS) y los resultados del estudio de fase 3 actualmente en marcha (PAPILLON Trial NCT04538664) aleatorizado y abierto, que está evaluando la eficacia y seguridad de amivantamab en combinación con quimioterapia con carboplatino-pemetrexed versus carboplatino-pemetrexed, en pacientes con CPNM avanzado o metastásico con mutaciones Ex20ins-EGFR en primera línea, resultados que no estarán antes del 31 de marzo de 2023. Sin embargo, este estudio no aportará información sobre los resultados de amivantamab en la situación analizada en este IPT.

No se dispone de comparaciones directas ni indirectas adecuadas para conocer el beneficio añadido de amivantamab frente a otras terapias alternativas.

Evaluaciones por otros organismos

En 2021, amivantamab (anticuerpo biespecífico dirigido contra EGFR-MET) recibió la aprobación acelerada de la FDA para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado con mutaciones Ex20ins-EGFR (28).

Amivantamab está siendo objeto de evaluación por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) para el tratamiento del CPNM con inserción positiva en el exón 20 de EGFR después de terapia basada en platino [ID3836], con fecha prevista de publicación en octubre de 2022 (29).

Seguridad (25-27)

Para evaluar el perfil seguridad de amivantamab, se tuvieron en cuenta 3 conjuntos de datos de seguridad: 1) total de pacientes tratados con amivantamab (n=489); 2) pacientes tratados con amivantamab que recibieron la dosis recomendada para la fase 2 del estudio pivotal (RP2D) (n=380) y 3) pacientes que presentaban mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, cuya enfermedad había progresado durante o después de la terapia basada en platino y que recibieron la dosis recomendada RP2D de amivantamab (n=153). El perfil de seguridad de amivantamab en monoterapia fue consistente en los tres grupos de población.

Se exponen los resultados de los 153 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, cuya enfermedad había progresado durante o después de la terapia basada en platino, y que recibieron amivantamab a la dosis recomendada (RP2D). Con fecha de corte de datos de 30 de marzo de 2021, el 36,6% de los pacientes continuaban en tratamiento, de los pacientes que suspendieron el tratamiento (63,4%), el 47,7% fue por progresión de la enfermedad y el 7,8% por efectos adversos (EA). La mediana de duración del tratamiento fue de 5,6 meses (intervalo: 0,03 y 23,9 meses), mediana de 7 ciclos (rango 1; 27), el 46,4% había recibido tratamiento ≥ 6 meses. En todos los pacientes se informaron EA, en el 98,0% fueron EA relacionados con amivantamab, 11 (7,2%) pacientes fallecieron por EA, si bien ninguna de las muertes se relacionó con amivantamab. Los EA de grado ≥ 3 se comunicaron en el 41,8% (19,6% EART), los EA graves (EAG) en el 28,8% (8,5% EAG relacionados con el tratamiento), en el 11,8% los EA llevaron a suspender definitivamente el tratamiento con amivantamab (5,2% relacionados con el tratamiento), en el 14,4% los EA llevaron a la reducir la dosis (todos los EA se relacionaron con el tratamiento), siendo el motivo más frecuente la erupción cutánea. En el 59,5% los EA ocasionaron modificaciones en la perfusión (58,8% relacionados con amivantamab) y en el 35,9% los EA llevaron a suspender alguna dosis de amivantamab (20,9% relacionados con el tratamiento).

Las reacciones adversas más frecuentes con amivantamab ($\geq 20\%$) fueron: reacciones relacionadas con la perfusión (63,4%), toxicidad ungueal (52,9%), erupción cutánea (43,1%), dermatitis acneiforme (39,2%), hipoalbuminemia (39,2%), náuseas (24,8%), estreñimiento (23,5%), edema (22,9%), estomatitis (22,2%) y aumento de ALT (22,2%).

Las reacciones adversas graves con amivantamab incluyen RRP, neumonitis, erupción cutánea, dermatitis acneiforme, exantema, prurito, diarrea, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), tromboembolismo pulmonar (TEP), celulitis, impétigo, quiste dérmico infectado, necrólisis epidérmica tóxica (NET), vómitos, fibrilación auricular, derrame pericárdico, mialgia, granuloma conjuntival y fatiga.

Los EA que llevaron a suspender el tratamiento con amivantamab en la población objetivo (n=153) fue consistente con el de la población global de seguridad (n=489). En el 8% de los pacientes de la población total de seguridad se suspendió el tratamiento con amivantamab por EA, en el 4,3% se relacionaron con amivantamab, principalmente por RRP (1,6%), neumonitis (0,6%); paroniquia y estomatitis (0,4% cada uno); sequedad de piel, disnea, TEP, dermatitis acneiforme, NET, hipoalbuminemia, astenia, mialgia y acatisia (0,2% cada uno).

Los EA de especial interés (EA EI) con amivantamab son la erupción cutánea (efecto de clase de los inhibidores de EGFR), las RRP (frecuente en el tratamiento con anticuerpos), edema periférico (efecto de clase de los inhibidores de MET), EPI (efecto asociado con los inhibidores de EGFR), estos EA EI se informaron en el 86,0%, 65,8%, 19,3% y 4,4%, respectivamente. También cabe considerar la toxicidad ungueal o paroniquia, diarrea y

los trastornos oculares, incluida queratitis, efectos mediados por EGFR.

En general, los RRP fueron de gravedad leve o moderada (98% de grado 1-2), no graves y no limitantes del tratamiento. No hubo EA de grado 5. Se produjeron RRP en el 67,4% de los pacientes tratados con amivantamab. El 99% de las RRP se produjeron en la primera perfusión, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 60 minutos, y la mayoría se produjo en las 2 horas siguientes al inicio de la perfusión. La mayoría de las RRP se manejaron con modificaciones de la perfusión y con premedicación.

La alteración de los parámetros hematológicos (hemoglobina, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas) de grado 3, fueron poco frecuentes (<3%), a excepción de una disminución en el recuento de linfocitos que se informó en el 9,6% de la población global de seguridad. En cuanto a la alteración de los parámetros bioquímicos, los más frecuentes fueron la hipoalbuminemia (39,2%) y el aumento de las transaminasas (ALT y AST), si bien no se comunicaron casos de daño hepático inducido por fármacos o que cumplieran los criterios de la ley de Hy.

Las modificaciones en el electrocardiograma (ECG) durante el estudio, no se consideraron clínicamente significativas.

En general, no se observaron diferencias en seguridad entre los pacientes < 65 años y los \geq 65 años, excepto en la incidencia (diferencia >10%) de EA que dieron lugar a la interrupción de la dosis y EAG que fue mayor en el subgrupo de 65 a 74 años en comparación con el subgrupo <65 años (25, 26). Hay pocos datos clínicos sobre el uso de amivantamab en pacientes de 75 años o mayores. El perfil de EA por sexo fue en general similar, a excepción de la erupción cutánea y dermatitis acneiforme que fueron más frecuentes en los hombres (> 10% de diferencia) y mayor proporción de EA de grado \geq 3 en mujeres. En la población no asiática respecto a los pacientes asiáticos se informó mayor frecuencia de EA de grado \geq 3 relacionados con amivantamab, así como EA que llevaron a reducir la dosis, la suspensión de alguna dosis por EA o modificaciones en la perfusión por EA, sin encontrar un EA diferencial entre las poblaciones. Las RRP y dermatitis acneiforme fueron más frecuentes en el subgrupo de pacientes no asiáticos, así como fatiga, náuseas, mareos y vómitos, mientras que la paroniquia y erupción cutánea fueron más frecuentes entre los asiáticos.

El perfil de tolerabilidad fue en general consistente para las dos dosis de amivantamab (1050 mg y 1400 mg), con la posible excepción los EA que llevaron a reducir la dosis o modificación de la infusión para la dosis de 1400 mg, y las suspensiones de dosis por EA con la dosis de 1050 mg.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. No se considera necesario un ajuste de dosis en personas con insuficiencia renal y/o hepática de leve a moderada.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad, 3 (0,9%) de los 347 pacientes evaluables tuvieron un resultado positivo en los anticuerpos anti-amivantamab. No hubo evidencia de una

alteración del perfil farmacocinético, de eficacia o de seguridad debido a los anticuerpos anti-amivantamab (25).

Se informaron cinco EA relacionados con COVID-19 en la población de todos los tratados, todos no graves.

Valoración del beneficio clínico

La utilidad de amivantamab en práctica clínica en pacientes con CPNM con Ex20ins-EGFR está relacionada con el hecho de no disponer de un estándar de tratamiento después del fracaso de la terapia basada en platino y que estos pacientes no se han beneficiado con los tratamientos de terapia dirigida e inmunoterapia actualmente disponibles. Hay por tanto, pocas alternativas de tratamiento y las terapias disponibles tienen una eficacia limitada en estos pacientes. En este contexto, los datos presentados sugieren que amivantamab proporciona una TRG de aproximadamente 35-40%, que se puede considerar relevante, sin embargo, se desconoce cómo las respuestas objetivas afectan a los resultados clínicos a largo plazo. La DR de 12,5 meses en el corte de datos más actualizado podría proporcionar valor terapéutico a los pacientes, pero la SLP es más reducida (6,9 meses). La SG arroja provisionalmente un valor elevado, 22,8 meses, pero es aún inmadura.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ha desarrollado una escala que evalúa la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) de las terapias antineoplásicas (30). Esta escala es una herramienta validada y reproducible que permite una valoración sistematizada del beneficio clínico, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En el caso de amivantamab en el tratamiento en monoterapia de CPNM avanzado o metastásico con Ex20ins-EGFR, tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino, se utiliza el formulario 3 de la versión actualizada de la escala, ESMO-MCBS v1.1 (31) para estudios de un solo grupo de tratamiento, enfermedades con necesidades no cubiertas y con TRG o SLP como variables primarias de eficacia. En su valoración se ha tenido en cuenta que el estudio pivotal es un estudio de fase 1, exploratorio, con TRG como variable principal de eficacia y un perfil de seguridad en línea con el de otros anticuerpos e inhibidores de EGFR y de MET. Con el formulario 3 para terapias no curativas, con TRG entre el 20 y 60%, DR \geq 9 meses y SLP \geq 6 meses, se obtiene una puntuación de 3. Los niveles 4 y 5 de la escala de 5 puntos, corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la fiabilidad de esta escala para estudios de un solo brazo sin posibilidad de establecer comparaciones es muy limitada, pues el beneficio clínico real se desconoce.

Desde el punto de vista de la seguridad, persisten incertidumbres debido a la falta de un grupo control, reducido número de pacientes y sin datos de seguridad a largo plazo.

DISCUSIÓN

El CP es uno de los tumores que más alteraciones oncogénicas presenta (EGFR, ALK, BRAF, HER2, ERBB2, entre otras), hecho que le hace candidato al tratamiento dirigido mediante fármacos más selectivos. Aunque la terapia dirigida es el estándar de tratamiento en muchos casos, no lo es para todas las alteraciones genómicas, como es el caso de los tumores que albergan las mutaciones del Ex20ins-EGFR para los que los ITK-EGFR de primera y segunda generación muestran una eficacia limitada, por lo que la quimioterapia sigue siendo la estrategia más adecuada en este subgrupo de pacientes (32), si bien, después de la progresión con terapia basada en platino, estos pacientes tienen pocas alternativas de tratamiento.

Amivantamab ha mostrado actividad antitumoral (disminución del tumor de -20% desde el inicio) tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino en pacientes con CPNM avanzado y mutaciones del Ex20ins de EGFR, en un estudio de fase 1 (estudio CHRYSALIS) multicohorte, abierto y de un único grupo de tratamiento (26). Los resultados en TRG evaluados por el investigador (variable principal) y por un CRIE fueron del 36,8% y 43%, respectivamente, alcanzándose la TRG preplaneada de al menos 35% según las asunciones estadísticas. La mediana de DR según la evaluación del investigador y por el CRIE fue de 12,5 meses y 10,8 meses, respectivamente, la proporción de pacientes con DR \geq 6 meses por el investigador y por el CRIE fue del 64,3% y 55,1%, respectivamente. La mediana de la SLP según la evaluación del investigador fue de 6,9 meses y la mediana de SG fue de 22,8 meses (26). La SLP y SG en este estudio se consideran descriptivas. Aunque no hubo RC evaluadas por el investigador (todas fueron RP), hubo 3 RC evaluadas por CRIE, estos resultados se pueden considerar clínicamente relevantes en esta población de pacientes con escasas alternativas terapéuticas.

Veinticinco pacientes (16%) recibieron tratamiento con amivantamab después de la progresión (mediana de 4,2 meses de tratamiento) (26). Si bien, en base a los datos disponibles, en una situación en la que hay evidencia objetiva de pérdida de control tumoral (progresión de la enfermedad por criterios RECIST), se debe suspender el tratamiento con amivantamab tras confirmarse la progresión.

El 44% de los pacientes del estudio CHRYSALIS había recibido previamente tratamiento con inmunoterapia, de estos, 15% quimioinmunoterapia y el 20% un ITK-EGFR (26). En el análisis de subgrupos amivantamab mostró actividad independientemente de tratamiento inmunoterápico previo, obteniéndose una TRG del 42% y 33% en pacientes con y sin inmunoterapia previa, respectivamente, también se observó menor porcentaje de respuesta en pacientes con ECOG 1 o 2, en relación con aquellos con ECOG 0, sin embargo, no fue estadísticamente significativo. Los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas fueron excluidos del estudio, por lo que no se pudo evaluar la eficacia intracranial. Los pacientes con antecedentes de metástasis en el cerebro/SNC tuvieron una tasa de respuesta y una duración de la respuesta similar a los pacientes sin antecedentes (26).

La principal limitación del ensayo clínico CHRYSALIS, como ya se ha comentado, es el carácter exploratorio del mismo, la falta de un grupo control y el limitado número de pacientes. La ausencia de comparador y el uso de una variable intermedia como variable principal de eficacia son limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados obtenidos. Asimismo, hay que tener en cuenta que los datos de eficacia proceden de una fase muy temprana de la investigación que necesitarán confirmarse en estudios más avanzados. Es necesario un mayor seguimiento al persistir incertidumbres relacionadas con la eficacia y con la seguridad de amivantamab. En este sentido, se esperan resultados actualizados del estudio y los resultados de un ensayo fase 3 (PAPILLON) actualmente en marcha de amivantamab en primera línea en combinación con quimioterapia versus quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad de amivantamab fue consistente con el de los inhibidores de EGFR (paroniquia, dermatitis acneiforme y estomatitis, erupción cutánea, exantema maculo-papular, prurito, piel seca y trastornos oculares) y con la inhibición de MET (hipoalbuminemia, edema periférico). Otros EA frecuentes con amivantamab fueron trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento) y trastornos generales como pirexia y fatiga. Hubo 13 casos de EPI o neumonitis. Los datos disponibles indican que no se necesitan recomendaciones específicas en función de la edad, el sexo o la raza.

No se dispone de comparaciones directas ni indirectas suficientemente fiables para conocer la magnitud del posible beneficio añadido de amivantamab frente a la terapia habitual. Puesto que el estudio pivotal carece de grupo control y no hay ensayos clínicos previos de otras terapias en este grupo de pacientes con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR, no es posible realizar una comparación indirecta ajustada por el resultado del comparador. El laboratorio ha realizado una comparación indirecta de amivantamab frente a las terapias alternativas, ajustada por propensión, frente a una población de práctica real de EEUU (33). La SLP presentó medianas de 8,3 vs. 2,9 meses (HR 0,47; IC 95%: 0,34-0,65) favorable a amivantamab. El tiempo hasta el siguiente tratamiento fue de 14,8 vs. 4,8 meses (HR 0,40; IC 95%: 0,28-0,57) y la SG de 22,8 vs. 12,8 meses (HR 0,49; IC 95%: 0,31-0,77) (33). Sin embargo, la elevada probabilidad de sesgos de esta metodología, unida a un análisis no independiente, y el problema añadido de comparar poblaciones y condiciones de ensayo clínico con las de práctica real, reduce la fiabilidad de este estudio. Por otra parte, la amplia diferencia entre los resultados de SLP (6,9 meses) y SG (22,8 meses) en el estudio pivotal, que no parece justificarse por la eficacia de posibles líneas posteriores, también añade incertidumbres a la magnitud del posible beneficio en SG.

Hasta ahora, no había terapias aprobadas específicamente para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado y mutaciones Ex20ins-EGFR tras progresión a terapia basada en platino, en estos casos, se ha utilizado docetaxel y la monoterapia con inhibidores del punto de control inmunológico (ICI), atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab, con los que se han obtenido TRG del 14%,

19% y del 20%, respectivamente (26). Se ha observado que la inhibición del punto de control inmunitario (anti-PD-1/PD-L1) es menos efectiva en pacientes con mutación de EGFR que en aquellos sin la mutación, independientemente de la expresión de PD-L1 (35,36).

Los resultados de supervivencia con inmunoterapia en segunda o tercera línea después de la quimioterapia de primera línea basada en platino sugieren un posible menor efecto o nulo (pembrolizumab), o incluso efecto perjudicial (atezolizumab y nivolumab) del tratamiento con ICI en comparación con docetaxel como agente único como tratamiento de segunda o tercera línea de CPNM con mutación de EGFR (37-39). Los ICI y la quimioterapia presentan un perfil de toxicidad diferente.

En el ensayo de fase 3 OAK, de atezolizumab vs. docetaxel en CPNM en segunda línea, los pacientes con mutaciones de EGFR (N=82) no mostraron mejoría en la SG con atezolizumab en comparación con docetaxel (HR=1,24, IC 95%: 0,71; 2,18; mediana de SG de 10,5 frente a 16,2 meses para atezolizumab y docetaxel, respectivamente) (38). En el ensayo de fase 2 POPLAR, aleatorizado, abierto y controlado en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que habían sido previamente tratados con quimioterapia con platino, independientemente de la expresión de PD-L1, tras un seguimiento de la supervivencia mediana de 22 meses mostró una mediana de SG de 12,6 meses en pacientes tratados con atezolizumab frente a 9,7 meses en pacientes tratados con docetaxel (HR=0,69, IC 5%: 0,52; 0,92), la TRO fue de 15,3% frente a 14,7% y la mediana de DR fue de 18,6 meses frente a 7,2 meses para atezolizumab frente a docetaxel respectivamente (38).

En el estudio CheckMate-057 (39) de fase 3, en CPNM de histología no escamosa, se incluyeron pacientes que habían progresado durante o después del tratamiento con un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino y EGOG de 0 a 1. La TRG en pacientes con mutación de EGFR (N=82) fue del 11% con nivolumab y del 16% con docetaxel, la mediana de SG fue de 9,2 vs. 11,5 meses con nivolumab y docetaxel, respectivamente (HR=1,18; IC 95%: 0,69, 2,06). Se observó una mayor frecuencia de muertes en el grupo tratado con nivolumab en los primeros 6 meses. El análisis de subgrupos reveló asociación entre el nivel de expresión de PD-L1 del tumor y la eficacia de nivolumab, de manera que el beneficio en SG resulta más claro al aumentar los niveles de expresión de PD-L1 (39).

Pembrolizumab en el estudio Keynote-010 (40) de fase 2/3, abierto, controlado en pacientes con CPNM positivo para PD-L1 y previamente tratados (un tercio de los pacientes recibieron al menos dos líneas de tratamiento previo), un 8% de los pacientes (N=86) presentaba mutación positiva EGFR. En el análisis de subgrupos, se observó un beneficio reducido de la supervivencia con pembrolizumab comparado con docetaxel, en pacientes con tumores que albergaban mutaciones de EGFR, que recibieron al menos quimioterapia basada en platino y un inhibidor de tirosina kinasa (HR=0,88; IC 95%: 0,45, 1,70); sin embargo, debido al bajo número de pacientes, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos (40). No se ha establecido la eficacia y seguridad de pembrolizumab en

pacientes con tumores que no expresen PD-L1 (40). En el ensayo fase 2 NCT0287994 que evaluaba la eficacia de pembrolizumab en pacientes con CPNM avanzado EGFR y PD-L1 positivos sin tratamiento previo con un ITK se suspendió el reclutamiento por falta de eficacia (35).

Dos metaanálisis recientes han mostrado que los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) no mejoran la SG de los pacientes con CPNM avanzado y mutaciones EGFR en comparación con docetaxel (n=186, HR=1,05, IC 95%: 0,70, 1,55, p< 0,81; interacción tratamiento-mutación P=0,03) en el primero (40) y de forma similar en el segundo la SG fue más prolongada en el subgrupo de pacientes con EGFR de tipo salvaje (EGFRwt) que en el subgrupo de pacientes con mutación en EGFR (41).

Otra posible alternativa autorizada aunque por el momento no disponible en pacientes con CPNM avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia basada en platino es ramucirumab en combinación con docetaxel, de acuerdo con los resultados del ensayo RAVEL que comparaba ramucirumab en combinación con docetaxel frente a docetaxel (42, 43), considerado una de las terapias de elección en segunda línea en esta población de pacientes. Los resultados de SG mostraron una mejora estadísticamente significativa con ramucirumab+docetaxel comparado con docetaxel (HR=0,86; IC 95%: 0,75, 0,98), la SLP evaluada por el investigador, también fue estadísticamente significativa (HR=0,76; IC 95%: 0,68, 0,86) con medianas de 4,5 y 3 meses, para ramucirumab+docetaxel y docetaxel respectivamente, con TRG del 22,9% vs 13,6%, p<0,001, para ramucirumab+docetaxel vs. docetaxel, respectivamente (42, 44). Con la combinación se incrementó la toxicidad. El subgrupo de pacientes evaluado para el estado de la mutación EGFR fue demasiado pequeño para extraer conclusiones al respecto (44).

Nintedanib en combinación con docetaxel también está aprobado en pacientes con CPNM avanzado después de una primera línea de quimioterapia en base a los resultados del estudio LUME-Lung 1 de fase 3, en el que se obtuvieron medianas de SLP de 4,2 meses y 2,8 meses con nintedanib y docetaxel, respectivamente (HR=0,84; IC 95%: 0,71, 1,0, p=0,485), mediana de SG de 12,6 y 10,3 meses, respectivamente (HR=0,83; IC 95%: 0,70, 0,99, p=0,0359) y una tasa de respuesta objetiva del 4,7% frente a 3,6%, respectivamente (46). En función de la evidencia disponible hasta el momento, los pacientes candidatos a recibir tratamiento de segunda línea con nintedanib en combinación con docetaxel serían aquellos en los que el estado de la mutación activadora EGFR no se conoce o es negativa tras una primera línea de quimioterapia siempre y cuando la primera línea no haya incluido docetaxel o inhibidores del VEGF, con excepción de bevacizumab (47)

El estudio de fase 2 LU17-19 (ClinicalTrials.gov, NCT03414814) osimertinib mostró actividad clínica muy limitada en pacientes con CPNM con mutación ex20ins-EGFR que no habían respondido a la quimioterapia estándar (45). Dos pacientes recibieron osimertinib en segunda línea y 12 en tercera línea o posterior. La tasa de respuesta objetiva (variable principal del estudio, evaluada por el investigador según criterios RECIST v1.1) fue del 0%, si bien, en el

46,7% se consiguió una estabilización de la enfermedad. Las medianas de la SLP y la SG fueron de 3,5 meses (IC 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 con osimertinib fueron náuseas, vómitos, anemia y fiebre (45).

Mobocertinib, un ITK de EGFR/HER2 de administración oral, está actualmente en evaluación por la EMA y ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que albergan mutaciones en el ex20ins de EGFR con progresión de la enfermedad durante o tras tratamiento con quimioterapia basada en platino (46), en base a los resultados de un ensayo de fase 1/2 (NCT02716116), abierto y de múltiples cohortes. El 75% presentaban CPNM y mutaciones en ex20ins-EGFR, 75% ECOG 1, 99% enfermedad metastásica, el 98% histología de adenocarcinoma y el 35% metástasis cerebrales, con una mediana de 2 (rango: 1 a 7) tratamientos previos y el 43% había recibido inmunoterapia previa. La TRG (variable principal) fue del 28% (IC 95%: 20, 37) evaluada por un CRIE según criterios RECIST v1.1. (todas las respuestas fueron parciales) y la DR fue de 17,5 meses (IC 95%: 7,4, 20,3), un 59% DR \geq 6 meses (46). Mobocertinib mostró actividad antitumoral independientemente del tratamiento previo con ITK-EGFR o ICI. Los EART de grado \geq 3 se informaron en el 40% de los pacientes, principalmente diarrea, náuseas y erupción cutánea, las reducciones de dosis y las interrupciones del tratamiento ocurrieron en el 25% y el 14% de los casos, respectivamente (47). El estudio de fase 3 EXCLAIM-2, actualmente en curso, en el entorno de primera línea, en el subgrupo de pacientes con mutaciones de ex20ins-EGFR, compara mobocertinib con la quimioterapia basada en platino, podría confirmar estos resultados.

En un ensayo de fase 1/2, poziotinib, inhibidor de EGFR por vía oral, mostró actividad antitumoral en 50 pacientes con CPNM y mutaciones en ex20ins-EFGFR, el 70% de los pacientes ya habían recibido \geq 2 líneas de tratamiento previas (34% ITK) y el 28% presentaba metástasis cerebrales, se obtuvieron TRG del 44% y una mediana de SLP de 5,5 meses (48, 49). Los EA más frecuentes fueron diarrea, erupción cutánea, estomatitis y prurito (48, 50). Las toxicidades con poziotinib, principalmente dermatológicas y gastrointestinales, pueden tener impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

Como se ha puesto de manifiesto, no se dispone de terapias dirigidas efectivas en CPNM con mutaciones del ex20ins-EGFR y se han obtenido bajas respuestas a los agentes anti-PD-1/PD-L1.

Por el momento sólo se han actualizado las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) que recomiendan amivantamab o mobocertinib en esta población de pacientes (21).

Se precisan datos de eficacia y seguridad adicionales en el contexto de una autorización condicional. En este sentido, la compañía adquirió un compromiso con la EMA y está en

marcha un estudio de fase 3 (NSC3001) de amivantamab en primera línea, así como resultados del seguimiento del estudio CHRYSALIS, que podrán abordar algunas de las incertidumbres actuales.

CONCLUSIÓN

Amivantamab es un anticuerpo biespecífico (EGFR/MET), que ha recibido una autorización condicional en pacientes con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 de EGFR tras recibir tratamiento previo con platino, basándose en los datos de eficacia y seguridad de un único ensayo fase 1 (CHRYSALIS), multicéntrico, abierto, no controlado, multicohorte, en el que se obtuvo una tasa de respuesta evaluada por el investigador (variable principal) del 36,8% (IC 95%: 28, 46,4), con una mediana de duración de la respuesta de 12,5 meses (IC 95%: 6,5, 16,1) y una duración de la respuesta mayor o igual a 6 meses en el 64,3% de los pacientes (mediana de seguimiento de 12,5 meses) y mediana de SLP de 6,9 meses (71% de eventos), la mediana de SG fue de 22,8 meses (35% de eventos). Estos resultados fueron consistentes con los comunicados según una revisión central independiente y enmascarada, que mostró una tasa de respuesta global del 43%, mediana de duración de la respuesta de 10,8 meses.

Por lo que se refiere a la seguridad, amivantamab presenta un perfil de toxicidad diferencial con la quimioterapia e inmunoterapia. Los efectos adversos más frecuentes fueron erupción cutánea, reacciones relacionadas con la perfusión, hipoalbuminemia, edema, fatiga, estomatitis, náuseas, estreñimiento y toxicidad ungueal, también se debe tener en cuenta la toxicidad ocular y enfermedad pulmonar intersticial. Se suspendió el tratamiento por efectos adversos relacionados con la medicación en el 3% de los pacientes. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con amivantamab. El hecho de no disponer de brazo control dificulta la valoración del perfil de seguridad al no poder diferenciar los EA relacionados con amivantamab y la enfermedad de base.

Se debe tener en cuenta que los resultados proceden de una fase muy temprana de investigación (fase I), y la ausencia de comparador, el uso de una variable intermedia como variable principal de eficacia y el carácter exploratorio del ensayo, generan incertidumbres y limitan la interpretación de los resultados obtenidos.

Hasta ahora no había una terapia específicamente aprobada para CPNM avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del EGFR tras el fracaso de terapia basada en platino. No se dispone de terapias dirigidas efectivas y se han obtenido bajas respuestas a los agentes anti-PD-1/PD-L1 y la seguridad y durabilidad de las respuestas a estos agentes están al menos parcialmente limitadas por los efectos tóxicos.

La aprobación definitiva de amivantamab en la indicación evaluada está sujeta a la verificación y descripción de los beneficios clínicos y seguridad en estudios confirmatorios. A la espera de estos resultados, si bien la actividad antitumoral del fármaco indica que podría ser una opción en

pacientes con buen estado funcional (ECOG 0-1) que carezcan de alternativas tras la quimioterapia con platino, con los resultados mostrados hasta ahora en fase I, que muestran una SLP limitada y una SG elevada pero aún inmadura y con gran incertidumbre, no es posible conocer la magnitud del beneficio clínico que supondría su introducción en terapéutica.

La presencia de una mutación de inserción en el exón 20 del EGFR se debe confirmar mediante una prueba validada antes de iniciar el tratamiento.

Amivantamab puede ser administrado hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Los pacientes con metástasis cerebrales activas y con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial fueron excluidos del estudio pivotal.

La actualización del presente IPT está supeditada a la publicación de nuevas evidencias provenientes de ensayos clínicos bien diseñados, que puedan modificar el posicionamiento del medicamento evaluado.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para Rybrevant® (amivantamab), para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tras el fracaso de un tratamiento de terapia basada en platino.

REFERENCIAS

1. Globocan 2020 [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> (Acceso: diciembre 2021)
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. [Internet] Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf (Acceso febrero 2022).
3. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 (Suppl 7): vii56–64.
4. Metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (septiembre 2020) [Internet]. Disponible en: www.esmo.org/guidelines (Acceso: diciembre 2021)
5. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Machara Y. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'nonsmoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(4):287-93.
6. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers-A review. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1299-311.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
8. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Disponible en https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_4 (Acceso: diciembre 2021)
9. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012; 31:4811-14.
10. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
11. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350:2129-2139, 2004.
12. PaoW, Miller V, Zakowski M, et al: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:13306-13311, 2004.
13. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al: EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500, 2004.
14. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, et al: EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: Prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 12:220-229, 2013
15. Bazehenova L, Minchom A, Viteri S, et al: Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exón 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer* 162(2021)154-161.
16. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, et al: Diverse EGFR exon 20 insertions and co-occurring molecular alterations identified by comprehensive genomic profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1560-1568.10.1016/j.jtho.2018.06.019.
17. Kumar A, Petri ET, Halmos B, et al: Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *J Clin Oncol* 26:1742-1751, 2008
18. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al: Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 97:339-346, 2005
19. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group.

- Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25Suppl 3:iii27-39. doi: 10.1093/annonc/mdu199. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25115305
20. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-nomicrocitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-nomicrocitico.html> (Acceso diciembre 2021)
 21. National Comprehensive cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Versión 1.2022.
 22. Hanna N, Johnson D, Temin S, Jr SB, Brahmer J et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:3484-3515.
 23. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:3-17.
 24. Passaro A, Leigh N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Oncol.* 2022 Feb 14 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.003. PMID: 35176458
 25. Ficha Técnica de Rybrevant® (amivantamab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_es.pdf.
 26. EPAR. Assessment report Rybrevant® (amivantamab). Procedure No. EMEA/H/C/005454/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf
 27. Park K, Haura EB, Leigh NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2021 Oct 20;39(30):3391-3402. doi: 10.1200/JCO.21.00662. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34339292; PMCID: PMC8791812.
 28. Syed YY. Amivantamab: First Approval. *Drugs.* 2021 Jul;81(11):1349-1353. doi: 10.1007/s40265-021-01561-7. PMID: 34292533.
 29. National Institute for Health and Care Excellence NICE: Amivantamab for treating EGFR Exon 20 insertion-positive non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID3836]. In development [GID-TA10729]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10729>.
 30. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(11):2901-2905.
 31. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 (ESMO-MCBS 1.1). *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2340-66.
 32. Remon J, Hendriksb L, Andres F, Cardona AF, Benjamin Bessef B. EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins. *Cancer Treatment Reviews.* 2020; 90: 102105. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102105>.
 33. Minchom A, Viteri S, Bazhenova L, Gadgeel SM, Ignatius Ou SH, Trigo J, et al. Amivantamab compared with real world therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations who progressed after platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.03.005>
 34. Informe SEOM de Evaluación de fármacos: Amivantamab. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_amivantamab_CPNM_avanzado.pdf [Acceso 06 mayo 2022]
 35. Yu S, Liu D, Shen B, Shi M, Feng J. Immunotherapy strategy of EGFR mutant lung cancer. *Am J Cancer Res.* 2018 Oct 1;8(10):2106-2115. PMID: 30416860; PMCID: PMC6220136.
 36. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res.* 2016 Sep 15; 22(18):4585-93.
 37. Ficha Técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html
 38. Ficha Técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html
 39. Ficha Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html.
 40. Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, Yang JC. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2017 Feb; 12(2):403-407.
 41. Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, Herbst RS, Gralla RJ, Mok T, Yang JC. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Feb 1; 4(2):210-216.
 42. Ficha técnica de Cyramza® (ramucirumab). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=114957001>.

43. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:665-73.
44. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de ramucirumab (Cyramza®) en el cáncer de pulmón no microcítico IPT, 49/2016 Versión 1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ramucirumab-Cyramza-cancer-pulmon.pdf?x31782>.
45. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al: Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: A combined post-hoc analysis of LUX-lung 2, LUX-lung 3, and LUX-lung 6. *Lancet Oncol* 16:830-838, 2015
46. FDA. Highlights of prescribing information Exkivity® (mobocertinib). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215310s000lbl.pdf
47. Janne PA, Neal JW, Camidge DR, Spira AI, Piotrowska Z, Horn L, et al. Antitumor activity of TAK-788 in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. 9007 9007 *JCO* 2019;37. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9007
48. Kim TM, Lee K-W, Oh D-Y, Lee J-S, Im S-A, Kim D-W, et al. Phase 1 studies of poziotinib, an irreversible pan-HER tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Cancer Res Treat* 2018;50:835–42. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.303>
49. Heymach J, Negrao M, Robichaux J, Carter B, Patel A, Altan M, et al. A phase II trial of poziotinib in EGFR and HER2 exon 20 mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thoracic Oncol* 2018;13:S323–4. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.243>.
50. Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, Carter BW, Zhang S, Liu S, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non small cell lung cancer. *Nat Med* 2018; 24:638–46. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0007-9>.
51. Liu SV, Villaruz LC, Lee VHF, Zhu VW, Baik CS, Sacher A, et al. First analysis of RAIN-701: Study of tarloxotinib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) EGFR Exon 20 insertion, HER2-activating mutations & other solid tumours with NRG1/ERBB gene fusions. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suplemento 4): S1142-S1215. [10.1016/annonc/annonc325](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc325)

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Pulmón

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, la Asociación Española de Afectados por Cáncer de Pulmón, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.