

Episodio 1: ¿Cómo se aplican los perfiles moleculares amplios recomendados por las directrices a los pacientes con CPCNP?

Dr. Paz-Ares:

Esto es CME on ReachMD y soy el Dr. Luis Paz-Ares.

Dr. Gubens:

Y yo soy el Dr. Matt Gubens.

Dr. Paz-Ares:

Las NCCN Guidelines recomiendan la realización de pruebas moleculares amplias en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. Entonces, Matt, cuando atiende a un paciente diagnosticado de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, ¿cómo aborda las pruebas de biomarcadores hoy en día?

Dr. Gubens:

El cáncer de pulmón tiene tal proliferación de dianas genómicas accionables que es esencial, sobre todo para los pacientes con tipos no escamosos, pero incluso en pacientes con tipos escamosos seleccionados, realizar un perfil molecular amplio desde el principio. Esto es más rápido que el antiguo enfoque fragmentado. Permite preservar los tejidos. Nos da la respuesta que necesitamos.

En general, mi enfoque es el de una única prueba de secuenciación de nueva generación (NGS). Puede basarse en el ADN o en el ARN. Nuestro grupo prefiere el ARN, ya que la captura de la fusión es un poco mejor, pero en realidad cualquiera de las dos tecnologías es adecuada. Además, como mínimo, se deben realizar pruebas para el conjunto de mutaciones y fusiones para las que existen terapias dirigidas: *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK*, *MET*, *RET*, *KRAS*, *HER2*. Realmente, cualquiera de los paneles de NGS modernos va a capturar todas estas.

Otra pregunta es: ¿se hace a partir del tejido de una biopsia o de una tecnología de biopsia líquida? En mi opinión, pueden ser complementarias. Ciertamente, el patrón de referencia a lo largo del tiempo ha sido la biopsia de tejido, y sigue siendo lo que yo envío. Pero si un paciente tiene una elevada carga de enfermedad y síntomas, o si tenemos la oportunidad de hacer una biopsia líquida incluso mientras esperamos los resultados de la biopsia, también lo enviaré. Puede ser complementario y más rápido. La clave es recordar que, cuando la biopsia líquida es positiva, se puede confiar en los resultados y actuar en consecuencia. Si no arroja resultados, hay que esperar a la biopsia de tejido, porque a veces puede haber elementos que están por debajo del nivel de detección de la biopsia líquida.

Por supuesto, el PD-L1 también es esencial. El ensayo quizá no sea tan importante, pero conviene hacerlo también para elegir, si no hay una oportunidad dirigida, cuál de las opciones de inmunoterapia o quimioinmunoterapia se utilizará. Eso es más rápido. Así que, especialmente en los tipos no escamosos, es importante esperar también a la NGS, aunque se tenga el PD-L1 disponible.

Luis, ¿qué opina del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio precoz? ¿Cómo enfoca las pruebas moleculares en ese contexto?

Dr. Paz-Ares:

Actualmente no hago muchas distinciones entre la información que necesitaría tener en el estadio avanzado y la que necesitaría tener en el estadio precoz. Además, siendo pragmáticos, tener una prueba de NGS con un amplio panel realmente va a acortar el tiempo para que obtengamos la información y también va a proporcionar más datos hoy en día. Por supuesto, lo mínimo que podría necesitar es un perfil de EGFR y ALK.

Por esa razón, por lo general, en mi institución, solemos hacer pruebas por defecto. Así que cuando los patólogos examinan una biopsia, ya sea en estadio avanzado o en estadio precoz, suelen realizar la prueba de NGS. La biopsia líquida es de alguna manera menos útil, porque con menos frecuencia obtenemos suficiente ctDNA para

realizar la prueba en estadios precoces, en particular en el estadio 1. Pero, como usted ha dicho, podría ser complementario.

En segundo lugar, por supuesto que sería bueno conocer los niveles de PD-L1 en el tumor. Eso también podría ayudar al decidir si ese paciente en particular podría someterse a quimioterapia/inmunoterapia antes de la cirugía o quizás a quimioterapia y luego a inmunoterapia después de la cirugía. Así que considero que las pruebas moleculares y la información molecular son realmente esenciales para guiar los tratamientos en la actualidad.

Dr. Gubens:

Coincido plenamente. Además, tiene razón cuando dice que si los patólogos realizan pruebas reflejas, se puede acortar el intervalo de tiempo y conseguir que el paciente reciba el tratamiento adecuado lo antes posible.

Una nueva prueba adicional interesante que se está considerando en la actualidad es la aprobación del tratamiento de tumores agnósticos con trastuzumab deruxtecán. Aparte de la mutación del gen *HER2* que buscamos en la NGS, ahora también analizamos la expresión del gen *HER2*, porque si encontramos una expresión 3+, incluso sin la mutación, disponemos de otro tratamiento, garantizado, en segunda línea y posteriormente.

Dr. Paz-Ares:

Sin duda. Estoy seguro de que en los próximos años se añadirán otros biomarcadores para orientar mejor el tratamiento de nuestros pacientes. Pero la conclusión es que, sin la información molecular adecuada, no podremos ofrecer el tipo adecuado de tratamiento a nuestros pacientes.

Bueno, creo que ha sido un debate breve pero muy interesante. Espero que les hayamos dejado algo en lo que reflexionar. Muchas gracias por unirse al debate.

Episodio 2: ¿Qué pruebas clínicas recomiendan las directrices sobre inmunoterapia en los contextos neoadyuvante y adyuvante?

Dra. Yu:

Esto es CME on ReachMD y yo soy la Dra. Helena Yu.

Dr. Paz-Ares:

Y yo soy el Dr. Luis Paz-Ares.

Dra. Yu:

Bienvenidos. En los últimos años, la inmunoterapia se ha incorporado al paradigma de tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios precoces.

Luis, ¿qué puede comentarnos de las pruebas clínicas que están impulsando las directrices para la inmunoterapia tanto en el contexto neoadyuvante como en el adyuvante?

Dr. Paz-Ares:

Bien. Todo empezó por orden histórico. Primero demostramos que la inmunoterapia adyuvante tiene una función en este contexto. Los pacientes que se someten a una resección después de la quimioterapia se benefician realmente de la inmunoterapia con inhibidores de PD-L1, como el atezolizumab, y así se demostró en el ensayo IMpower010, en el que se observó una clara mejora de la SSE, con un índice de riesgo de aproximadamente 0,71 en los estadios II y III con expresión positiva de PD-L1, lo que parece influir en la supervivencia, especialmente en los pacientes con una alta expresión de PD-L1 en más del 50 % de las células, con un índice de riesgo de 0,42.

Cabe destacar que pembrolizumab ha mostrado datos consistentes en este mismo contexto, pero no se observó un beneficio tan claro en función de la expresión de PD-L1. En el contexto neoadyuvante, también hay datos muy importantes. De hecho, el beneficio para los pacientes tratados antes de comenzar con 3 ciclos de

quimioterapia más nivolumab se tradujo en una mejor tasa de remisión patológica completa, del 24 % en comparación con el 2 % cuando se trataron con quimioterapia solamente. En realidad, esto también confirma un beneficio en términos de SSE, con un índice de riesgo en el rango de 0,62. Además, estos datos parecen asociarse a una mejora de la supervivencia general.

Es importante señalar que el beneficio está relacionado con la expresión de PD-L1, de modo que los pacientes con expresión positiva de PD-L1 en los tumores parecen beneficiarse más que los pacientes con expresión negativa, aunque siguen obteniendo algún beneficio.

Lo cierto es que después de que se estudiaron estos enfoques, adyuvante y neoadyuvante, se llevaron a cabo una serie de ensayos para determinar la función de la inmunoterapia en el entorno perioperatorio. Entonces, Helena, ¿cuáles son las pruebas que impulsan las directrices para la inmunoterapia en estos contextos?

Dra. Yu:

Bien. Tenemos muchos datos nuevos en el entorno perioperatorio. Como ha mencionado, Luis, al principio teníamos inmunoterapia adyuvante y, después, inmunoterapia neoadyuvante y, más recientemente, hemos obtenido aprobaciones en el entorno perioperatorio. En realidad, hay 3 agentes que podemos utilizar en este contexto: pembrolizumab, durvalumab y, desde hace poco, también nivolumab. Todos estos estudios se centran en la misma cadena principal con respecto al esquema de estudio, en el que los pacientes reciben quimioterapia neoadyuvante con los respectivos inhibidores de PD-1, se someten a resección quirúrgica y reciben aproximadamente un año de inmunoterapia adyuvante con pembrolizumab, durvalumab o nivolumab.

De hecho, estos 3 regímenes han demostrado una eficacia excelente, con mejoras claras y notables en la tasa de respuesta patológica importante y en la tasa de respuesta patológica completa, así como mejoras en la supervivencia sin eventos. Por lo tanto, considero que todas estas son buenas opciones a tener en cuenta.

Todavía no disponemos de datos comparativos que indiquen si la terapia neoadyuvante sola es realmente superior a la perioperatoria. Además, en el caso de los pacientes con respuestas patológicas completas, cabe preguntarse si la terapia adyuvante es necesaria. Pero todas ellas siguen siendo opciones, y es probable que en el futuro veamos nuevos estudios que tengan en cuenta las respuestas patológicas para ayudarnos a determinar los tratamientos adyuvantes.

No tenemos más tiempo por hoy. Gracias por este gran debate, Luis, y gracias a la audiencia por escucharnos.

Episodio 3: ¿Cómo se incorpora la inmunoterapia acorde con las directrices en el entorno perioperatorio?

Dr. Gubens:

Esto es CME on ReachMD y yo soy el Dr. Matt Gubens.

Dra. Yu:

Y yo soy la Dra. Helena Yu.

Dr. Gubens:

Comencemos la charla con un caso. Recientemente atendí a una mujer de 69 años, en buen estado físico, con un historial de 30 años de tabaquismo, con tos persistente después de que se le diagnosticara una infección por COVID-19. El TAC mostró una masa de 5,4 cm en el lóbulo superior izquierdo y algunas linfadenopatías modestas. Se realizó una TEP. Esta mostró avidéz por FDG solo en la masa del lóbulo superior izquierdo. Se le realizó una broncoscopia con EBUS. La masa del lóbulo superior izquierdo presentaba un carcinoma de células escamosas, pero afortunadamente todas las muestras de los ganglios linfáticos eran benignas. La expresión de PD-L1 era del 95 % y no había mutaciones accionables, por lo que se clasificó en el estadio 2B T3N0M0. Las PFT eran favorables para la resección, y

nuestros cirujanos estuvieron de acuerdo con el plan de terapia neoadyuvante. Se le administró pembrolizumab junto con carboplatino y gemcitabina durante 4 ciclos. La TAC antes de la cirugía mostró una respuesta parcial. Se sometió a cirugía, y la patología después de la cirugía mostró una respuesta patológica importante. Se observó un 5 % de tumor residual viable.

En ese momento analizamos las opciones y la paciente decidió continuar con el pembrolizumab después de la cirugía para completar 1 año en total. Así que se le administró el tratamiento durante los primeros 4 ciclos y, luego, se completó un año.

Dr. Yu, ¿cuál es su opinión sobre este caso y cómo está enfocando este campo emergente e interesante de la terapia perioperatoria?

Dra. Yu:

Se trata de un espacio en constante cambio, en el que primero tuvimos la terapia adyuvante, luego la neoadyuvante y ahora también las opciones perioperatorias. Es decir, parece un caso típico que muchos de nosotros vemos en nuestra práctica. Creo que con un tumor de gran tamaño, obviamente tiene sentido proceder con la terapia neoadyuvante, y esto sería exactamente lo que yo haría. Quizás, me inclinaría ligeramente por los taxanos. Pero considero que el pembrolizumab tiene mucho sentido.

Me pregunto qué piensa usted. ¿Aplica algún cambio en su tratamiento cuando observa el informe patológico en términos de si un paciente ha presentado una respuesta patológica importante, una respuesta completa o ninguna respuesta? ¿Influye eso en lo que se hace en el contexto adyuvante?

Dr. Gubens:

Es una pregunta excelente y, lamentablemente, no disponemos de muchos datos comparativos sobre estas oportunidades en este ámbito. Porque considero que, en realidad, las 2 grandes opciones son perioperatorias (tenemos 3 grandes opciones

allí), pero también existe la posibilidad de tratamiento neoadyuvante solamente, y el enfoque aprobado por la FDA, nivolumab más quimioterapia, por supuesto, pero siempre podríamos interrumpir la terapia después de la cirugía en el entorno adecuado. Admito que en mi práctica, me inclino a pensar que, cuando los pacientes tienen una respuesta patológica completa, obviamente en una situación de toma de decisiones compartida, considero la posibilidad de interrumpir la terapia en ese momento y comentar que se ha producido una respuesta notable a la inmunoterapia, que se ha realizado una resección adecuada y que quizás esté bien suspender la terapia en curso. Por el contrario, si aún queda tejido viable o no hay una respuesta patológica importante, me inclino por el enfoque cauteloso y ofrecer más terapia, pero en mi opinión se trata de un área emergente en la que se intenta comprender qué tratamiento adicional es necesario, especialmente cuando las respuestas patológicas no son tan contundentes.

¿Cuál es su enfoque?

Dra. Yu:

Es bastante parecido al suyo. El desafío es que tenemos estos nuevos datos que nos permiten ver la muestra de la resección quirúrgica, y tiene toda la razón. No es agradable decir que ya no hay más terapia cuando un paciente tiene un tumor residual. Aunque, repito, eso no está necesariamente guiado por la evidencia, porque sí considero que la terapia neoadyuvante por sí sola es adecuada. Imagino que los estudios perioperatorios de próxima generación sin duda tendrán en cuenta tanto la MPR y la respuesta patológica completa, como el ctADN y la MRD. Tenemos una especie de próxima iteración en camino. Pero sin datos prospectivos que sirvan de guía, haría exactamente lo que usted ha dicho. Si queda algún tumor residual (después de la cirugía), sin duda hablaría con mi paciente sobre la idea de continuar con ese año de tratamiento.

Dr. Gubens:

Tengo curiosidad. En las NCCN Guidelines se menciona que, además de analizar el PD-L1, deberíamos al menos controlar los genes *EGFR* y *ALK*. Me gustaría saber qué opina al respecto y cómo utiliza esto en la toma de decisiones de su institución.

Dra. Yu:

Otra gran pregunta. Afortunadamente, en nuestra institución disponemos de pruebas rápidas para *EGFR* y *ALK*, y sin duda los analizamos en todos los casos. Contamos con diferentes opciones de ensayos clínicos a los que podrían optar los pacientes con una mutación conductora.

Si, después de conversar el caso en el comité de tumores, un paciente necesita terapia neoadyuvante y resulta que tiene una mutación en el *EGFR*, la forma en que solemos proceder actualmente, sin NeoADAURA u otros datos, es administrar quimioterapia al principio y, luego, si procede, realizar una resección quirúrgica. Y a partir de los datos de ADAURA, administraría osimertinib adyuvante después.

¿Y usted, Matt?

Dr. Gubens:

Coincido plenamente.

Ya se nos ha acabado el tiempo. Esperamos que esta breve reseña del caso les haya resultado útil y muchas gracias por escucharnos.

Episodio 4: En el tratamiento de primera línea del CPCNP metastásico, ¿qué datos respaldan las directrices para el tratamiento con regímenes basados en inmunoterapia en pacientes con PD-L1 positivo?

Dr. Paz-Ares:

Esto es CME on ReachMD y yo soy el Dr. Luis Paz-Ares.

Dra. Yu:

Y yo soy la Dra. Helena Yu.

Dr. Paz-Ares:

Para los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con PD-L1 positivo, la inmunoterapia con o sin quimioterapia es el tratamiento de primera línea estándar.

Helena, ¿qué datos respaldan las directrices para el uso de inmunoterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso?

Dra. Yu:

De hecho, los estudios fundamentales de los últimos 10 años han cambiado el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Así, los grandes estudios en el contexto del tipo no escamoso son el estudio KEYNOTE-189, que, por supuesto, incluyó la quimioterapia con o sin pembrolizumab, y que mostró una notable mejora tanto en la supervivencia general, con un índice de riesgo de 0,6, como en la supervivencia libre de progresión, de 0,50. Además, vimos datos actualizados a los 5 años que mostraban que el beneficio en la supervivencia se mantenía a lo largo del tiempo.

Por lo tanto, en el caso de los pacientes con una expresión de PD-L1 más o menos agnóstica, es decir, del 0 % al 100 %, se podría tener en cuenta el estudio KEYNOTE-189. En cuanto a los pacientes con una expresión de PD-L1 superior al 50 %, nos centramos en los datos del estudio KEYNOTE-024, en el que se asignó aleatoriamente a pacientes con una expresión de PD-L1 superior al 50 % a pembrolizumab frente a quimioterapia. Una vez más, se demostró que la supervivencia general es beneficiosa, con un índice de riesgo de 0,63.

Además, también hay datos que indican la conveniencia de intensificar el tratamiento, ¿verdad? Uno de esos regímenes de ICI/ICI más quimioterapia es el estudio [CheckMate] 9LA, en el que se administró a los pacientes ipilimumab,

nivolumab y 2 ciclos de quimioterapia frente a 4 ciclos de quimioterapia, y que también mostró un claro beneficio en cuanto al índice de riesgo; ese podría ser un régimen del que podríamos hablar, cuando lo consideremos, pero para pacientes de alto riesgo potencial o con una carga tumoral elevada.

Luis, ¿tiene una visión general de los datos que respaldan las directrices para el uso de la inmunoterapia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas del tipo escamoso?

Dr. Paz-Ares:

Por supuesto, Helena. En realidad, los datos sobre el cáncer de pulmón de células escamosas y la enfermedad metastásica son muy similares a los de los tipos no escamosos. Existen ensayos sobre metástasis cerebrales o tratamientos paliativos que se han llevado a cabo en pacientes con cáncer no escamoso o, en algunos casos, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo escamoso.

Así que los ensayos que tenemos en este momento se han indicado para la inmunoterapia como agente único para pacientes con alta expresión, más del 50 %, y que se basa en ensayos como KEYNOTE-024 o 042. Además, los datos del cemiplimab también indican un beneficio similar, o incluso el ensayo IMpower110 también muestra beneficios en este mismo contexto.

Para aquellos pacientes que tienen tumores con PD-L1 inferior al 50 %, es decir, del 1 % al 49 % o menos del 1 %, disponemos de datos con diferentes combinaciones de quimioterapia, por lo general con carboplatino más paclitaxel o nab-paclitaxel con diferentes inmunoterapias como el pembrolizumab. También tenemos datos con otros agentes como el cemiplimab y, además, tenemos los datos que usted ha sugerido con inmunoterapia dual de ipilimumab y nivolumab (ipi/nivo) con o sin quimioterapia. Dependiendo del paciente, podemos elegir entre una serie de alternativas. Es importante decir que si nos fijamos en estos datos sobre la supervivencia a largo plazo, tal vez para aquellos pacientes con PD-L1 negativo y

que presentan algunas aberraciones genómicas específicas, como mutaciones en el gen *KEAP1* o *LKB1*, algunas de estas combinaciones de inmunoterapia dual pueden ser una alternativa razonable.

Dra. Yu:

Sin duda. En esos pacientes, tal vez el riesgo, la toxicidad añadida realmente esté bien porque podría haber un beneficio potencial, y sabemos que los pacientes con *STK11* y *KEAP1* no tienen respuestas contundentes a la terapia estándar.

Dr. Paz-Ares:

Bueno, creo que ha sido un debate breve pero muy interesante. Espero que les hayamos dejado algo en lo que reflexionar y gracias por sintonizarnos.

Episodio 5: ¿Cuáles son las recomendaciones de las directrices para la selección del tratamiento de primera línea en el CPCNP metastásico, en particular con la incorporación de terapias dirigidas en pacientes con mutaciones accionables?

Dra. Yu:

Esto es CME on ReachMD y yo soy la Dra. Helena Yu.

Dr. Gubens:

Y yo soy el Dr. Matt Gubens.

Dra. Yu:

Dr. Gubens, en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico y mutaciones accionables seleccionadas, la terapia dirigida se ha convertido en el tratamiento de primera línea estándar. Matt, ¿cuáles son las recomendaciones de las directrices para los pacientes con mutaciones comunes del *EGFR* o fusiones del *ALK*?

Dr. Gubens:

Por supuesto, para el *EGFR*, el osimertinib ha sido durante mucho tiempo el tratamiento de referencia. La supervivencia general promedio es de 18 meses y su tolerabilidad es excelente. Pero este año tenemos dos nuevas incorporaciones a las directrices junto con osimertinib. Una procede de FLAURA2. La oportunidad de administrar osimertinib más quimioterapia, que mostró un beneficio en la supervivencia libre de progresión, aunque aún no se ha demostrado un beneficio en la supervivencia general en comparación con osimertinib solo.

El otro ensayo, en el que se utilizó amivantamab, un anticuerpo biespecífico contra el *EGFR* y el *MET*, así como lazertinib, un TKI de tercera generación, también mostró beneficios en cuanto a la supervivencia libre de progresión, pero no en la supervivencia general, en comparación con osimertinib solo.

Esto realmente enriquece el debate. Es una charla más larga con los pacientes porque se trata de tratamientos realmente viables. Debemos tener en cuenta los factores específicos de cada paciente. ¿Tienen una enfermedad de mayor riesgo, como metástasis cerebrales significativas, múltiples comutaciones, especialmente en el *TP53*, o incluso considerar la diferencia entre el exón 19 y el L858R? También hay que pensar en la secuenciación, porque lo que sucede con el *EGFR* es que, si no se administra el amivantamab en primera línea, siempre se puede administrar en segunda línea. Si no se administra quimioterapia en primera línea, se puede administrar en segunda o tercera línea.

En cuanto al *ALK*, por supuesto, también tenemos una opción de TKI desde hace algunos años. Empezamos con el crizotinib y luego tuvimos los agentes de segunda generación, el alectinib y el brigatinib, y ahora también tenemos el lorlatinib. Cualquiera de los agentes de segunda y tercera generación son opciones de primera línea recomendadas y adecuadas, pero es importante tener en cuenta los datos que se presentaron el año pasado en ASCO 2024, los datos de CROWN, que comparaban lorlatinib con crizotinib, y que han demostrado que la media de supervivencia libre de progresión en esa población ni siquiera alcanza los 5 años.

Por ello, pienso que muchos de nosotros, que siempre hemos administrado lorlatinib en segunda línea en el punto de resistencia a alectinib y brigatinib, estamos considerando activamente su uso en primera línea.

Helena, ¿qué puede decirnos sobre las recomendaciones de las directrices para pacientes con algunas de las otras mutaciones accionables?

Dra. Yu:

Es difícil repasarlas todas, así que nos centraremos en unas pocas. Estas son todas mutaciones conductoras poco frecuentes. Así es el caso de *ROS1*. Ahora mismo hay, en NCCN Guidelines, tres inhibidores de *ROS1* recomendados. El primero es crizotinib. Ese fue el inhibidor original de *ROS1*, un fármaco con el que estamos familiarizados y que hemos utilizado históricamente en el entorno del exón 14 de *ALK* y *MET*.

Luego llegaron entrectinib y repotrectinib. Ambos son mucho más específicos para *ROS1*, pero también inhiben *NTRK*. Pienso que esto influye en los efectos secundarios. En mi opinión, entrectinib y repotrectinib son medicamentos excelentes que tienen una eficacia ligeramente superior a la de crizotinib y, en particular, una mayor penetración en el sistema nervioso central (SNC), lo que permite un muy buen control de la enfermedad intracraneal. La otra cara de la moneda, por supuesto, es la neurotoxicidad. Así que a veces pueden ser un poco difíciles de manejar con los pacientes. De nuevo, las reducciones de dosis pueden ser útiles en este caso. Pero en realidad tenemos un equilibrio entre los dos nuevos agentes.

Así que para las fusiones de *RET*, tenemos dos opciones: pralsetinib y selpercatinib. Los dos son grandes inhibidores de *RET* con una excelente actividad, tanto intracraneal como extracraneal, y una media de supervivencia libre de progresión de entre 14 y 16 meses. Los inhibidores de *RET* también tienen toxicidades específicas. Pueden provocar diarrea, hipertensión, sequedad de boca, así como algunos aumentos en los resultados de las pruebas de función hepática, pero en

general son muy bien tolerados. Por último, en el caso de las mutaciones de omisión del exón 14 de *MET*, hay 2 inhibidores de *MET* recomendados en NCCN Guidelines: capmatinib y tepotinib. Ambos son más eficaces en el tratamiento de primera línea con TKI para pacientes sin tratamiento previo, por lo que sería recomendable utilizarlos como tratamiento de primera línea. Además, con los inhibidores de *MET* también observamos toxicidades específicas, como el edema de las extremidades inferiores y la hipoalbuminemia, que pueden tener un gran impacto en nuestros pacientes.

Matt, usted ha hablado de nuestras opciones para las mutaciones comunes de *EGFR*, ¿cuál es su práctica actual si un paciente llega con una mutación común de *EGFR*? ¿Utiliza un tratamiento estándar u ofrece diferentes opciones a las distintas poblaciones de pacientes?

Dr. Gubens:

Una vez más, mantengo una charla con todos, porque quiero compartir los datos que tenemos. Para muchos pacientes sigo usando el osimertinib en primera línea. Tal vez con la excepción de los pacientes con una carga excepcional de la enfermedad. Incluso las metástasis cerebrales no me preocupan porque podemos controlarlas con osimertinib solo o con radiocirugía estereotáctica dirigida.

¿Y usted qué opina?

Dra. Yu:

Comparto su opinión. Sin los datos sobre la supervivencia general, que admito que podrían obligarme a cambiar mi práctica, en realidad he estado administrando osimertinib por defecto y luego, tal vez después de la toma de decisiones compartida para determinados pacientes, he optado por intensificar el tratamiento. Pero lo cierto es que también me interesa disponer de múltiples opciones en el contexto de la última línea.

No tenemos más tiempo por hoy. Gracias por este gran debate, Matt, y gracias a la audiencia por escucharnos.

Episodio 6: En el tratamiento de segunda línea del CPCNP metastásico, ¿cuáles son las opciones de tratamiento basadas en alteraciones moleculares según las directrices?

Dra. Yu:

Esto es CME on ReachMD y yo soy la Dra. Helena Yu.

Dr. Paz-Ares:

Y yo soy el Dr. Luis Paz-Ares.

Dra. Yu:

Las terapias dirigidas se han incorporado ahora al tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

Luis, ¿cuáles son las recomendaciones de las directrices para los pacientes con mutaciones de *EGFR* sensibilizantes comunes o reordenamientos de *ALK* en el contexto de la segunda línea?

Dr. Paz-Ares:

Lo que solemos hacer en los pacientes con mutación de *EGFR* en el momento de la progresión es examinar cuál fue el tratamiento inicial. Hoy en día, en la mayoría de los casos, utilizamos TKI de tercera generación como osimertinib. Así que en el momento de la recaída, por lo general y si es factible, realizamos algún tipo de biopsia, líquida o sólida, o una a continuación de la otra, en función del resultado. Si realmente observamos que hay una aberración genómica seleccionable y responsable de la resistencia, podemos pensar en administrar una terapia específica. En el caso de que no se pudiera realizar una biopsia, o de que no se encontrara ningún mecanismo claro de progresión, diría que actualmente el tratamiento de referencia podría ser el régimen tipo MARIPOSA-2, que es una

combinación de amivantamab y quimioterapia. En este mismo contexto, ha quedado claro en el ensayo MARIPOSA-2, que aumentó la tasa de respuesta de manera bastante significativa, y que también tiene un impacto real en los resultados dependientes del tiempo, como la SLP, con un índice de riesgo de 0,48. Esto significa que disminuye el riesgo de recaída en más de un 50 %.

En el caso de los reordenamientos de *ALK*, hoy en día la mayoría de los pacientes empezarían con lorlatinib, pero es posible que algunos pacientes estén tomando otros inhibidores de *ALK* como el alectinib, por lo que en el momento de la recaída depende de la terapia que se haya utilizado en primera línea; en el caso de que no se haya utilizado lorlatinib, lo habitual es utilizar lorlatinib en el momento de la recaída. En el caso de que la terapia utilizada hubiera sido lorlatinib, hay una serie de oportunidades para utilizar quimioterapia, entre otras, pero también hay algunos fármacos novedosos que presentan datos prometedores que aún no han sido aceptados oficialmente por las agencias.

Bien. Así que mi pregunta, Helena, sería ¿cuáles son las recomendaciones de las directrices en el contexto de la segunda línea para los pacientes con algunas de las otras mutaciones accionables?

Dra. Yu:

Bien. Creo, Luis, que menciona un gran punto y es que solíamos tener una opción en el contexto de primera línea, y estaba muy claro cuál era la segunda opción, pero por ahora, en todos estos casos, realmente depende de lo que se obtenga en el contexto de primera línea, y eso dicta lo que está disponible en el contexto de segunda línea.

Así que para las alteraciones G12C de *KRAS*, que son, por supuesto, el tipo más común de alteraciones del gen *KRAS*, la mayoría de esos pacientes recibirán quimioterapia con inmunoterapia en el contexto de primera línea. En la segunda línea, los dos fármacos aprobados son sotorasib y adagrasib. En mi opinión, ambos tienen un comportamiento bastante similar en términos de eficacia. Ambos tienen

una tasa de respuesta global de entre el 35 % y el 40 %. La SLP oscila entre los 6 y los 7 meses. De modo que creo que esas son las indicaciones más consolidadas en segunda línea.

Para las alteraciones de *HER2*, tenemos trastuzumab deruxtecán. Se trata de un tratamiento de segunda línea aprobado por la FDA y recomendado por NCCN para pacientes con mutaciones del *HER2*. Además, hay un estudio en curso para comprobar si podemos utilizarlo en primera línea. Ya lo veremos, porque tiene una eficacia excelente en segunda línea. En cuanto al *ROS1*, que es poco frecuente, entre el 1 % y el 2 % de todos los cánceres de pulmón, hay diferentes opciones. Históricamente, estos pacientes podrían haber recibido crizotinib, por lo que lorlatinib o repotrectinib son opciones para ellos. Además, si hubieran recibido quimioterapia antes, podríamos administrarles repotrectinib como primer TKI.

Bueno, este ha sido un debate breve pero muy interesante. Espero que les hayamos dejado algo en lo que reflexionar. Gracias por sintonizarnos.

Dr. Paz-Ares:

Gracias.

Episodio 7: ¿Cómo se incorpora el tratamiento conforme a las directrices con terapias molecularmente dirigidas en el tratamiento de un paciente en segunda línea?

Dra. Yu:

Esto es CME on ReachMD y yo soy la Dra. Helena Yu.

Dr. Gubens:

Y yo soy el Dr. Matt Gubens.

Dra. Yu:

Bien, Matt, comencemos la charla con un caso. Se trata de un paciente de 67 años, exfumador, que inicialmente presentó enfermedad en estadio IV con un tumor primario de 8 cm en el lóbulo superior derecho y enfermedad metastásica en ganglios linfáticos y huesos. Las pruebas moleculares iniciales identificaron una mutación G12C de *KRAS*, junto con una mutación de *KEAP1* concurrente. La expresión de PD-L1 era del 40 % en el tumor.

Con esta presentación inicial, ¿qué le diría a su paciente sobre los tratamientos sistémicos, tanto ahora como en la segunda línea, cuando existe la mutación de *KRAS*?

Dr. Gubens:

Siempre es interesante encontrar una mutación seleccionable, pero hay que hablar con el paciente para explicarle que, aunque tenemos un fármaco para esto, en realidad es un fármaco de segunda línea, así que tenemos que empezar con nuestra terapia sistémica estándar. Sí le hablaría sobre las opciones estándar de inmunoterapia, quimioinmunoterapia, inmunoterapia doble. Además, el paciente tenía una comutación, de la que creo que hay algunos datos realmente interesantes, pero quizá no del todo definitivos en cuanto a si elegir la inmunoterapia sola frente a la quimioinmunoterapia. En mi opinión, como mínimo utilizaría la quimioinmunoterapia. También consideraría nivolumab/ipilimumab para este paciente y, de nuevo, reservaría el inhibidor de *KRAS* para la segunda línea.

¿Qué tratamiento le administró al paciente?

Dra. Yu:

Sí, exactamente. Los nuevos datos sobre STK11 y KEAP1 son intrigantes y usted tiene toda la razón. Este podría ser un paciente para el que consideraría el estudio 9LA o el régimen POSEIDON. Pero por ahora, o al menos para este paciente, tuvimos una charla sobre las diferentes opciones. El paciente estaba un poco asustado por el doble punto de control, las combinaciones IO/IO, así que

empezamos con carboplatino, pemetrexed y pembrolizumab, como en el KEYNOTE-189, y obtuvo un gran beneficio clínico con la reducción de la masa primaria y los ganglios linfáticos, y cierta esclerosis de las lesiones óseas.

Le fue bien durante unos 10 meses, pero luego empeoró la dificultad para respirar y tuvo un nuevo derrame en el lado derecho. Se realizó una toracocentesis y se confirmó que el nuevo derrame era maligno. Entonces hablamos de comenzar con uno de esos inhibidores del *KRAS*. Así que tenemos adagrasib y sotorasib como opciones potenciales.

¿Prefiere alguna de ellas, o hay un equilibrio entre las dos?

Dr. Gubens:

No hay datos comparativos. Eso no lo tendremos pronto. En general, últimamente he optado por adagrasib. Creo que los datos son un poco más contundentes en cuanto a beneficios. Como saben, sotorasib no superó el obstáculo de vencer de forma convincente a docetaxel en segunda línea, lo que fue decepcionante. Pero creo que cualquiera de los dos es adecuado. Yo elijo el adagrasib como tratamiento de segunda línea. Aunque debo advertir a los pacientes y educarlos de forma proactiva sobre la hepatotoxicidad que se debe controlar y otros efectos secundarios como edemas, toxicidad gastrointestinal, elevaciones de la CPK y de la creatinina. En realidad, no son tan sencillos como otros tratamientos orales que utilizamos en un contexto específico.

¿Y usted qué opina?

Dra. Yu:

Sin duda. Creo que el desafío no es tan sencillo. Aunque existe cierta eficacia, obviamente no tanta como la que vemos con algunas de las otras terapias dirigidas contra *EGFR* y *ALK*. También tengo una ligera preferencia por adagrasib. Además, me convencieron algunos de los datos sobre el SNC que se presentaron. Por supuesto, este paciente no tenía metástasis preexistentes en el SNC, pero en

general ha sido lo que he considerado en casos similares. Pero, de nuevo, creo que no hay datos comparativos y hay un equilibrio.

Entonces comencé a tratarlo con adagrasib 600 mg, dos veces al día (BID). También tuvo una respuesta bastante rápida al adagrasib. Se le colocó un catéter PleurX tipo pigtail, pero en realidad el derrame que apareció 1 a 2 meses después del inicio de la terapia, disminuyó y algunas de sus lesiones pulmonares también se redujeron. Una buena respuesta parcial.

Exactamente como lo que usted dijo en términos de efectos secundarios. Tuvo un aumento en los resultados de las pruebas de función hepática y, debido a ello, redujimos la dosis, así como cierta toxicidad gastrointestinal (GI). Sin embargo, considero que muchas de estas toxicidades que sabemos manejar responden a las reducciones de dosis. De hecho, sigue en tratamiento con adagrasib.

Tenemos esta primera generación de inhibidores de *KRAS*, pero creo que usted y yo, y probablemente muchos otros, esperamos ansiosos la siguiente generación. ¿Qué es lo que le entusiasma en el ámbito de *KRAS* en cuanto a terapias novedosas? Y si un paciente le pregunta: «¿Qué es lo próximo que tiene para mí, doctor?», ¿qué le respondería?

Dr. Gubens:

Justo ahí, en la primera página de NCCN Guidelines se menciona que los ensayos clínicos son un componente clave para el cuidado de estos pacientes. Les digo a los pacientes que tenemos muchas opciones.

También tenemos esta mutación que ha sido tan difícil de tratar a lo largo de los años. Lo estamos descifrando y creo que, además de estos inhibidores interesantes de *G12C*, ahora hay inhibidores de pan-*KRAS* que creo que serán muy prometedores para el resto de las mutaciones de *KRAS*. Así que estén atentos. Es cierto que, por ahora, estos tratamientos se utilizan principalmente en segunda línea o posteriores, pero vamos a ver enfoques combinados en primera línea con

quimioterapia/quimioinmunoterapia y, nuevamente, algunos fármacos novedosos como los inhibidores de pan-KRAS.

Dra. Yu:

Sí, un ámbito muy interesante, y creo que veremos más avances en el futuro. Con eso, nuestro tiempo ha terminado. Esperamos que esta rápida revisión de casos les haya resultado útil, y muchas gracias por escucharnos.

Episodio 8: ¿Cuáles son las nuevas orientaciones que cambian la práctica en el CPCNP dentro de los contextos perioperatorio y localmente avanzado?

Dr. Paz-Ares:

Esto es CME on ReachMD y soy el Dr. Luis Paz-Ares. Hoy voy a ofrecer una breve visión general de las nuevas orientaciones que cambian la práctica en relación con el cáncer de pulmón de células no pequeñas en los contextos perioperatorio y localmente avanzado. En concreto, hablaré del ensayo CheckMate 77T y del ensayo LAURA. Como saben, ambas indicaciones han sido aprobadas recientemente por la FDA.

En primer lugar, el ensayo CheckMate 77T, que fue un ensayo aleatorizado en el contexto perioperatorio, en el que pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable en estadios IIA a IIIB sin reordenamiento de *EGFR* o *ALK* fueron aleatorizados para recibir cuatro ciclos de quimioterapia más placebo, en el brazo de control, o cuatro ciclos de nivel más quimioterapia y, a continuación, cirugía en ambos brazos de tratamiento, y los pacientes del brazo de nivel continuaron con nivolumab durante un año.

Ahora tenemos datos sustanciales que indican que el parámetro principal del ensayo se cumplió con una clara disminución de la tasa de recaídas y una mejora de la SSE para el brazo de nivolumab con un índice de riesgo de 0,58, y que en realidad afectaba a todo el subgrupo relevante de pacientes incluidos en este

mismo ensayo. Es importante destacar que también se produjo cierto aumento en la tasa de RC patológica, un 5 % en el brazo de control frente a un 25 % en el brazo experimental. También se observó un aumento de la respuesta patológica importante, del 12 % frente al 35 %.

Así que, en general, estos datos concuerdan de algún modo con los datos de otros ensayos perioperatorios como los del ensayo KEYNOTE-671, el AEGEAN y algunos otros ensayos ya realizados en este contexto.

En cuanto al ensayo LAURA, se trata de un ensayo muy relevante realizado en pacientes con enfermedad irresecable en estadio III tratados con quimiorradiación. En todo caso, esos pacientes debían tener una mutación de *EGFR* y fueron aleatorizados tras la quimiorradiación, si no presentaban progresión, para recibir osimertinib a la dosis estándar de 80 mg/día en comparación con el placebo.

Recordemos que la proporción de aleatorización fue de 2:1, y el tratamiento realmente tuvo un impacto en la SLP de esos pacientes con una reducción sustancial del riesgo de recaída con un índice de riesgo de 0,16. Y, efectivamente, hubo una clara disminución en el número de pacientes con metástasis distales, pero también ausencia de progresión cuando se trataron con osimertinib. Me gustaría señalar aquí que un subanálisis demostró que el beneficio era válido tanto para los pacientes que habían sido estadificados mediante una exploración TEP como para los que no lo habían sido. Lo más importante es que en el momento de la recaída se observó claramente una disminución de la tasa de recaída, no solo a nivel local, sino también en lugares distantes, como ya hemos mencionado. Además, se observó una clara disminución de la incidencia de progresión en el SNC en los pacientes tratados con osimertinib.

Por lo tanto, teniendo en cuenta todos estos datos, es posible que mañana tengan en su clínica algunas oportunidades novedosas para los pacientes con enfermedad localmente avanzada. Si tienen una mutación del *EGFR* y no son candidatos a cirugía, esos pacientes pueden ser tratados con quimiorradiación y son realmente

buenos candidatos para recibir osimertinib después de la quimiorradiación si no hay progresión.

Los pacientes con enfermedad de tipo salvaje y en estadio II o III pueden ser candidatos ideales para recibir tratamiento perioperatorio con diversas posibilidades. Entre ellas, se puede proceder en el futuro al tipo de protocolo del CheckMate 77T que utiliza quimioterapia más nivolumab en el contexto neoadyuvante, seguido de nivolumab después de la cirugía.

Bueno, se ha terminado el tiempo, y espero que este resumen les haya resultado útil de alguna manera. Muchas gracias por escucharnos.

Episodio 9: Evidencia clínica que respalda las estrategias emergentes de terapia dirigida en pacientes con CPCNP metastásico

Dr. Gubens:

Esto es CME on ReachMD y yo soy el Dr. Matt Gubens. En esta breve charla, les presentaré algunos datos clínicos que evalúan las nuevas estrategias de terapias dirigidas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.

Para empezar, hablemos de c-MET. c-MET se sobreexpresa en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo no escamoso con EGFR salvaje. Hemos escuchado algunos datos sobre el telisotuzumab vedotin, o Teliso-V, que es el primer fármaco inmunoconjugado dirigido contra c-MET de su clase. En este caso, el anticuerpo monoclonal está unido a una carga útil inhibidora de microtúbulos. Al menos en los estudios de fase 1, el Teliso-V ha mostrado una actividad prometedora y un buen perfil de seguridad.

En la ASCO de este año, el Dr. Camidge presentó los resultados del ensayo LUMINOSITY. En él participaron pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico avanzado que habían recibido tratamiento sistémico previo y

que presentaban sobreexpresión de c-MET por IHQ. El parámetro principal fue la tasa de respuesta general. Las cohortes eran pacientes con EGFR no escamoso de tipo salvaje y con mutación de EGFR, y también había un componente escamoso.

Así pues, las cohortes con mutación de EGFR y de tipo escamoso cumplieron los criterios de interrupción, pero la cohorte de tipo salvaje cumplió los criterios de expansión en la fase 2. Los datos nos mostraron que la tasa de respuesta global era impresionante para una población de pacientes que ya había recibido tratamiento. El c-MET-alto tuvo una tasa de respuesta del 35 %, el intermedio del 23 %. La duración de la respuesta osciló entre 7 y 9 meses. La SLP osciló entre 5,5 y 6 meses, y la supervivencia global entre 14,2 y 14,6 meses.

En cuanto a la seguridad de este fármaco, los efectos secundarios que debemos observar incluyen neuropatía sensorial periférica, que se ha visto en aproximadamente el 30 % de los pacientes, y algunos síntomas asociados a los ojos, como visión borrosa y queratitis. Además, siempre estamos atentos a la incidencia de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en cualquiera de estos fármacos inmunoconjugados, que se observó en aproximadamente el 10 % de los pacientes. Por lo tanto, es importante hacer un seguimiento de todos los ADC, incluido el Teliso-V.

Es importante señalar que esto ocurre antes de la solicitud de licencia biológica (BLA) ante la FDA, basada en estos datos. Además, se está llevando a cabo un estudio de fase 3 en el que participa una población de pacientes similar después del tratamiento de primera línea, y en el que se les asignará aleatoriamente una proporción de 1:1 a Teliso-V o al tratamiento de referencia con docetaxel. Esperaremos con impaciencia esos resultados, cuyo parámetro coprincipal será la SLP y la SG, y esperamos que contribuyan al registro.

Cambiando de tema, el *HER3* es una diana muy importante. Está sobreexpresado en la gran mayoría de los cánceres de pulmón de células no pequeñas en general, alrededor del 83 %. Pero en los pacientes con tumores con mutación del EGFR, el

porcentaje oscila entre el 85 % y el 100 %. Recordemos que el *EGFR* es el *HER1*, por lo que existe una especie de conexión familiar natural en la que el *HER3* está implicado en la resistencia a los TKI del *EGFR*. El patritumab deruxtecán, o HER3-DXd, es un anticuerpo de HER3 unido a un inhibidor de la topoisomerasa. Los datos de la fase 1 fueron muy impresionantes, con una tasa de respuesta del 39 % en cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación del *EGFR* con un tratamiento previo bastante intensivo y diversos mecanismos de resistencia a los TKI del *EGFR*.

Esto dio lugar al ensayo HERTHENA-Lung01. En el diseño del estudio se incluyeron pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y progresivo con mutación de *EGFR*. Ya habían recibido TKI y quimioterapia a base de platino. Se les administró patritumab deruxtecán, y el parámetro principal fue la tasa de respuesta global. La tasa de respuesta global, de nuevo, en el tratamiento de tercera línea y posteriores fue del 30 %, con una mediana de SLP de 5 meses y medio, y una supervivencia general de 11,9 meses. También es importante, a medida que investigamos estos ADC, comprobar si hay beneficios en el SNC. Se confirmó una tasa de respuesta en el SNC del 33 %, lo que resulta muy alentador en esta población de pacientes con enfermedad metastásica en el cerebro.

Como ya hemos visto, el perfil de seguridad presenta algunos efectos secundarios, como náuseas y fatiga. La única anormalidad de laboratorio en la que pensamos es la trombocitopenia. De nuevo, siempre observando la EPI. En este caso, las tasas de EPI, evaluadas de manera adjudicada, fueron de alrededor del 5 %, pero la mayoría fueron de grado 1 y 2.

Cabe destacar que este fármaco se presentó ante la FDA, y ahora mismo se considera que los datos son suficientes para su aprobación, pero hubo algunos problemas de fabricación que se están resolviendo. Así que esperamos ver pronto la aprobación de la FDA, sobre todo porque también hemos visto algunos datos del ensayo aleatorizado de fase 3 HERTHENA-Lung02.

Se trata de pacientes que habían recibido el TKI del *EGFR* y fueron aleatorizados para recibir HER3-DXd frente a quimioterapia a base de platino. El parámetro principal es la SLP. Aún no hemos visto los datos, pero según un comunicado de prensa de septiembre de 2024, este ensayo ha alcanzado su parámetro principal de SLP. Así que podría ser una opción de segunda línea en esta importante área de necesidad.

Bueno, se ha terminado el tiempo. Espero haberles dejado algo en lo que reflexionar. Muchas gracias por escucharnos.

Episodio 10: ¿Qué información tienen los líderes mundiales de opinión clave para optimizar la atención al paciente con CPCNP, centrándose específicamente en los matices de sus normativas y directrices regionales?

Dr. Gubens:

Esto es CME on ReachMD y yo soy el Dr. Matt Gubens.

Dr. Paz-Ares:

Hola. Soy el Dr. Luis Paz-Ares.

Dr. Gubens:

Las estrategias de tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas varían de una región geográfica a otra debido a las diferencias en las directrices. Luis, ¿qué ideas puede aportar desde una perspectiva europea? ¿Cuáles son algunos de los matices normativos y directrices que utiliza para optimizar la atención de sus pacientes?

Dr. Paz-Ares:

Bien, considero que hay algunas particularidades en el espacio europeo en términos de directrices, que se rigen principalmente por las aprobaciones de la EMA, que no siempre son similares, lo cual es una pena porque, al fin y al cabo, tratamos a nuestros pacientes basándonos en la evidencia y no en hechos regulatorios de

menor importancia. Pero lo cierto es que, de alguna manera, a veces condicionan nuestras decisiones. Le daré algunos ejemplos.

Muy a menudo no podemos recetar fármacos que han demostrado mucha eficacia en ensayos de fase 2. Eso suele ocurrir en algunas enfermedades con poca frecuencia. En realidad nos solicitan muy a menudo datos de ensayos aleatorizados. Esto no siempre es fácil de conseguir, y tenemos una serie de ejemplos como la mutación del gen *BRAF*, las mutaciones del exón 14 del gen *MET* y muchas otras. Además, hay una cuestión adicional que de alguna manera nos impide prescribir el tratamiento adecuado: la compensación a nivel nacional. Como usted sabe, muy a menudo el tratamiento y la atención al paciente en nuestro espacio se basa en los servicios del NHS, y existen cuestiones regulatorias en la fijación de precios que a veces nos permiten usar o no usar. Por ejemplo, puedo utilizar quimioterapia más inhibición dual, CTLA-4 más PD-1, como quimioterapia más ipilimumab y nivolumab, el régimen 9LA, pero no puedo utilizar ipilimumab y nivolumab. No puedo usar el CheckMate 227. No ha sido aprobado. Es decir, mirando los datos, no veo grandes diferencias, pero esas son las reglas con las que tengo que jugar.

Matt, ¿qué opinas de los matices normativos y directrices estadounidenses que usted utiliza para optimizar la atención al paciente?

Dr. Gubens:

En primer lugar, Estados Unidos es famoso por no tener un Seguro Nacional de Salud; esa es otra cuestión política. Pero lo bueno es que, aunque tenga Medicare, Medicaid o un seguro privado, al menos las terapias aprobadas o indicadas en las NCCN Guidelines suelen estar aprobadas por el seguro. Sin embargo, hay un par de matices. En primer lugar, cada vez se utilizan más las vías de tratamiento que podrían indicar que, aunque estén en NCCN Guidelines, no se siga según la vía establecida por el protocolo. Como en el ejemplo, nivolumab e ipilimumab pueden no ser aprobados en favor de un régimen diferente que es más o menos similar, incluso si usted podría tener razones para elegirlos de manera individualizada para cada paciente.

El otro gran problema, por supuesto, es que algunas de estas terapias orales dirigidas, por muy milagrosas que sean, son muy costosas. Incluso si están cubiertas por el seguro, a menudo los pacientes tienen que hacer un copago considerable. Afortunadamente, existen algunas formas para solucionar este problema. Muchas compañías farmacéuticas y patrocinadores, y también organizaciones benéficas, ofrecen ayudas para el copago. Pero eso suele requerir tiempo, completar formularios, verificar la capacidad económica que pueden ser muy confusas y retrasar la terapia. Además, también implica tiempo del personal, porque nuestro equipo ayuda a los pacientes a acceder a estos servicios. En Medicare, que es para todas las personas mayores, también existe lo que se llama la «laguna en la cobertura», donde hay un margen en la prestación para muchos pacientes que necesitan terapias orales y tienen que pagarlas de su bolsillo. Eso es restrictivo si se tienen recursos limitados.

Pero, en general, los seguros nos aprueban los fármacos; lo que hay que hacer es hacerlos llegar al paciente en el momento oportuno.

Dr. Paz-Ares:

En mi opinión, las directrices de las sociedades científicas, como ESMO, o de otras organizaciones, como NCCN, nos ayudan a estar informados de todas las innovaciones que van surgiendo y también a reducir la carga de los debates con los organismos reguladores. Respaldan nuestras decisiones y nos ayudan a ofrecer a nuestros pacientes los mejores tratamientos.

Dr. Gubens:

Coincido plenamente. En EE. UU., uno de nuestros mejores activos, cuando nos reunimos con las aseguradoras para conseguir la aprobación de terapias, son las NCCN Guidelines. Es una herramienta muy importante para esa llamada telefónica.

Bueno, no tenemos más tiempo por hoy. Gracias por este gran debate, Luis. Y gracias a la audiencia por escucharnos.