UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE
ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

AMIVANTAMAB: UN NUOVO PARADIGMA NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE EGFR-MUTATO

Relatore

Prof. Salvatore Terrazzino

Firmato digitalmente da Salvatore Terrazzino
Data: 17.09.2025 19:19:05 CEST
Organizzazione: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE/01943490027

Candidata

Dana Mahmalat

N.Matricola 20027729

Anno Accademico 2024-25
Sessione Autunnale

ABBREVIAZIONI

- ADA: anticorpi anti-farmaco.
- ADCC: citotossicità cellulare anticorpo-dipendente.
- ADCP: fagocitosi anticorpo-dipendente.
- ADCR: rilascio di citochine anticorpo-dipendente.
- ADCT: trogocitosi anticorpo-dipendente.
- AREG: amfiregulina.
- AJCC: American Joint Committee on Cancer.
- ATP: adenosina trifosfato.
- AUC: area sotto la curva (esposizione farmacocinetica).
- BICR: revisione centrale indipendente in cieco (blinded independent central review).
- CD16: cluster di differenziazione 16 (recettore FcγRIII).
- ctDNA: DNA tumorale circolante.
- EGF: fattore di crescita epidermico.
- EGFR: recettore del fattore di crescita epidermico.
- EMA: Agenzia Europea per i Medicinali.
- EV: endovenosa.
- FDA: Food and Drug Administration.
- Fc: frammento “cristallizzabile” dell’anticorpo (regione Fc).
- FcγR: recettore per la porzione Fc di tipo gamma.
- GI: gastrointestinale.
- GWAS: studi di associazione genome-wide.
- HGF: fattore di crescita degli epatociti.
- HGFR: recettore del fattore di crescita degli epatociti (sinonimo di MET).
- HIV: virus dell’immunodeficienza umana.
- IHC: immunoistochimica.
- IgG1: immunoglobulina G1.
- IRR: reazioni correlate all’infusione.
- JAK-STAT: via Janus kinase (Signal Transducer and Activator of Transcription).
- LDCT: tomografia computerizzata a basso dosaggio.

- LIFE: broncoscopia a fluorescenza polmonare (lung fluorescence endoscopy).
- MET: recettore tirosin-chinasico (mesenchymal-epithelial transition factor).
- MET-amp: amplificazione di MET.
- METex14: salto dell'esone 14 di MET (MET exon 14 skipping).
- mTOR: bersaglio della rapamicina nei mammiferi.
- NCI-MATCH: Molecular Analysis for Therapy Choice (trial oncologico).
- NK: cellule "natural killer".
- NTRK: recettore tirosin-chinasico neurotrofico (NTRK1-3).
- OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità.
- ORR: tasso di risposta obiettiva (overall response rate).
- PFS: sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival).
- PK: farmacocinetica.
- PD: farmacodinamica.
- PD-L1: ligando di morte programmata 1.
- PM2,5: particolato fine con diametro ≤2,5 μm.
- QTc: intervallo QT corretto.
- RTK: recettore tirosin-chinasico.
- SC: sottocutanea.
- SCLC: carcinoma polmonare a piccole cellule.
- SNC: sistema nervoso centrale.
- STAS: diffusione attraverso gli spazi aerei (spread through air spaces).
- TERT: telomerase reverse transcriptase (trascrittasi inversa della telomerasi).
- TKI: inibitore tirosin-chinasico.
- TNM: classificazione Tumore-Linfonodi-Metastasi.
- USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force.

INDICE

1. **Introduzione** (pag.5)
   1.1 Contesto delle terapie oncologiche mirate (pag.5)
2. **Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)** (pag.9)
   2.1 Inquadramento clinico ed epidemiologico (pag.12)
   2.2 Alterazioni molecolari e target terapeutici (pag.17)
3. **Amivantamab: caratteristiche e meccanismo d'azione** (pag.21)
   3.1 Struttura e modalità d'azione (pag.23)
   3.2 Farmacocinetica e farmacodinamica (pag.27)
   3.3 Confronto con altri farmaci anti-EGFR (pag.30)
4. **Evidenze cliniche e impiego terapeutico** (pag.37)
   4.1 Principali studi clinici (pag.37)
   4.2 Indicazioni approvate e in studio (pag.46)
   4.3 Sicurezza e tollerabilità (pag.47)
5. **Prospettive future** (pag.49)
   5.1 Sviluppi in corso e combinazioni terapeutiche (pag.49)
   5.2 Sfide attuali e potenziali biomarcatori (pag.51)
6. **Conclusioni** (pag.53)
7. **Bibliografia** (pag.54)

1. INTRODUZIONE

1.1 Contesto delle terapie mirate oncologiche

Il carcinoma polmonare rappresenta, ancora oggi, una delle principali sfide dell'oncologia a livello globale. Si tratta non solo di una delle neoplasie più frequenti, ma anche della prima causa di morte per tumore nel mondo, con oltre due milioni di nuovi casi diagnosticati ogni anno e più di 1,7 milioni di decessi attribuibili a questa patologia (*Hendriks et al., 2024; Papassotiriou et al., 2024; Yuan et al., 2019*). Colpisce entrambi i sessi, sebbene la distribuzione e l'incidenza possano variare in base a fattori geografici, ambientali e comportamentali. Basti pensare che, nel solo contesto italiano, si colloca stabilmente tra le prime tre neoplasie per numero di diagnosi sia negli uomini che nelle donne, come verrà dettagliato nel capitolo dedicato al quadro epidemiologico, confermandosi una delle principali sfide per la sanità pubblica.

Nonostante negli ultimi decenni si siano registrati progressi significativi nella diagnosi e nel trattamento, la mortalità associata al carcinoma polmonare rimane elevata. Una parte del miglioramento è dovuta all'adozione di programmi di screening mirati, come la tomografia computerizzata a basso dosaggio nelle popolazioni ad alto rischio, e alla maggiore consapevolezza dei sintomi precoci, che hanno permesso in alcuni casi di anticipare la diagnosi (*Hendriks et al., 2024*). Tuttavia, la realtà clinica dimostra che, nella maggioranza dei pazienti, la malattia viene scoperta in fase avanzata, quando le possibilità terapeutiche curative si riducono drasticamente.
Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) costituisce circa l'85% di tutti i tumori polmonari (*Papassotiriou et al., 2024*). La prognosi per questi pazienti è generalmente sfavorevole: circa il 60% riceve la diagnosi in stadio avanzato o metastatico, quando l'intervento chirurgico non è più fattibile e l'efficacia della chemioterapia o della radioterapia è limitata. Nei casi in stadio IV, la sopravvivenza a cinque anni è di appena il 6%, un dato che sottolinea la necessità urgente di approcci terapeutici più efficaci.

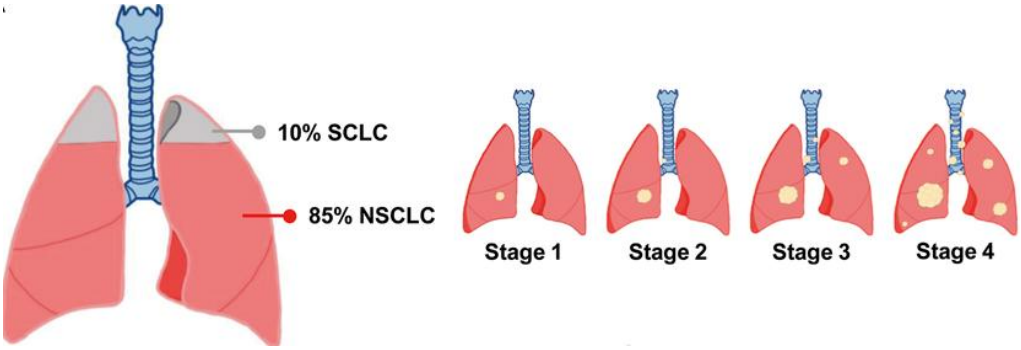


Figura 1. Distribuzione percentuale dei principali tipi di tumore polmonare (SCLC e NSCLC) e rappresentazione grafica delle fasi evolutive del carcinoma polmonare non a piccole cellule (stadi 1–4) (Oh et al., 2024).

Come illustrato in figura 1, il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) Rappresenta circa l'85% dei tumori polmonari, mentre il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) costituisce circa il 10%, inoltre vediamo illustrate le fasi evolutive del NSCLC dallo stadio 1 allo stadio 4. Nelle fasi iniziali, la chirurgia, eventualmente combinata con la chemioterapia, può garantire buoni risultati, ma nella pratica clinica l'accesso a un intervento tempestivo resta un'eccezione piuttosto che la regola.

Negli ultimi anni, la comprensione sempre più approfondita della biologia del NSCLC e delle sue alterazioni molecolari ha portato a una vera e propria rivoluzione nella gestione di questa malattia. La transizione da un approccio terapeutico "*one-size-fits-all*" a uno basato sulla medicina di precisione ha aperto la strada allo sviluppo di terapie a bersaglio molecolare, progettate per colpire specifiche alterazioni genetiche o proteine coinvolte nella crescita e sopravvivenza delle cellule tumorali (*Hendriks et al., 2024; Yuan et al., 2019*). Questi trattamenti si differenziano profondamente dalla chemioterapia tradizionale non solo per il loro meccanismo d'azione, ma anche per il profilo di tollerabilità, che in molti casi risulta più favorevole, e per la capacità di offrire benefici clinici più marcati in sottogruppi selezionati di pazienti (*Papassotiriou et al., 2024; Yuan et al., 2019*).

Tra i bersagli molecolari più studiati nel NSCLC vi è il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), una tirosin-chinasi con un ruolo cruciale nei processi di proliferazione cellulare, sopravvivenza e metastatizzazione. Le mutazioni del gene EGFR, presenti nel 10–20% dei pazienti di origine caucasica e in oltre il 50% dei pazienti

asiatici, non solo contribuiscono alla patogenesi del tumore, ma influenzano in modo determinante la risposta alle terapie (*Papassotiriou et al., 2024*). Gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) di prima, seconda e terza generazione hanno dimostrato un'elevata efficacia nei confronti delle mutazioni "sensibilizzanti" più comuni, come le delezioni dell'esone 19 e la sostituzione L858R dell'esone 21 (*Brazel & Nagasaka, 2023*).

Tuttavia, non tutte le alterazioni di EGFR rispondono a questi farmaci. Un esempio paradigmatico è rappresentato dalle inserzioni dell'esone 20 (EGFR exon20ins), che si caratterizzano per una ridotta sensibilità ai TKI tradizionali e per un comportamento clinico particolarmente aggressivo (*Brazel & Nagasaka, 2023; Cho, Simi, et al., 2023*). La gestione di questi pazienti è stata a lungo una sfida, poiché le opzioni terapeutiche disponibili offrivano benefici limitati e la prognosi rimaneva sfavorevole. Questa situazione ha evidenziato un importante bisogno clinico non soddisfatto, stimolando la ricerca verso strategie innovative in grado di superare la resistenza primaria ai TKI (*Brazel & Nagasaka, 2023; Cho, Simi, et al., 2023*).

In questo scenario si colloca lo sviluppo di amivantamab, un anticorpo monoclonale bispecifico completamente umano in grado di colpire simultaneamente EGFR e MET, due vie di segnalazione chiave nella crescita e sopravvivenza del tumore (*Cho, Simi, et al., 2023; Syed, 2021*). Amivantamab agisce attraverso tre meccanismi d'azione potenziali: il blocco del legame ligando-recettore, la degradazione del recettore e l'attivazione di risposte immunomediate, tra cui la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente e la trogocitosi (*Cho, Simi, et al., 2023*). L'efficacia del farmaco non richiede che tutte queste modalità agiscano contemporaneamente, aumentando così la sua versatilità terapeutica.

Il 21 maggio 2021, la Food and Drug Administration statunitense ha concesso ad amivantamab un'approvazione accelerata per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni EGFR exon20ins in progressione dopo chemioterapia a base di platino (*Brazel & Nagasaka, 2023; Cho, Simi, et al., 2023; Syed, 2021*). Questa approvazione ha segnato una pietra miliare, rappresentando il primo farmaco approvato specificamente per questo sottogruppo di pazienti. Questo evento non rappresenta solo un progresso terapeutico, ma segna una svolta paradigmatica nella gestione del NSCLC con mutazioni EGFR exon20ins, storicamente considerato 'orfano' di terapie mirate efficaci, aprendo così nuove prospettive terapeutiche. Attualmente, amivantamab è in fase di valutazione anche in

altri contesti, tra cui l'impiego post-osimertinib in pazienti con mutazioni EGFR sensibilizzanti e in presenza di alterazioni MET (*Brazel & Nagasaka, 2023; Cho, Simi, et al., 2023*).

L'esperienza con amivantamab testimonia come l'innovazione nel campo della biologia molecolare, lo sviluppo di anticorpi bispecifici e l'approccio della medicina personalizzata possano convergere per offrire soluzioni concrete a bisogni clinici non soddisfatti. Questo farmaco non rappresenta soltanto una nuova opzione terapeutica, ma incarna un modello di come la ricerca traslazionale e clinica possa trasformare la prognosi di malattie complesse come il carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Alla luce di queste considerazioni, questa tesi si propone di analizzare in modo sistematico il ruolo di amivantamab nel trattamento del NSCLC, esplorandone le basi molecolari, l'efficacia clinica e le prospettive future, per valutarne l'impatto nella pratica oncologica e nei bisogni insoddisfatti dei pazienti.

2. IL CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE

Nel panorama dell'oncologia toracica, il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta la quota di gran lunga prevalente dei tumori del polmone ed è, insieme al carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC), responsabile di un carico di mortalità senza pari rispetto ad altre neoplasie solide. Il cancro del polmone, nel suo complesso, provoca infatti più decessi della somma di mammella, prostata e colon-retto e il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni resta limitato, intorno al 18% considerando tutti gli stadi (*Kratzke & Franklin, 2011*). A testimonianza della sua diffusione, nel 2018 negli Stati Uniti sono stati previsti 234.030 nuovi casi e 154.050 decessi per tumore del polmone (*Siegel et al., 2017*), numeri che si inseriscono in un trend storico di crescita globale che ha visto, ad esempio, come possiamo vedere in figura 2 1,8 milioni di nuove diagnosi e 1,6 milioni di decessi nel 2012 a livello mondiale, un numero superiore a quello determinato complessivamente da carcinoma mammario, colorettale e prostatico (*Ferlay et al., 2015*).

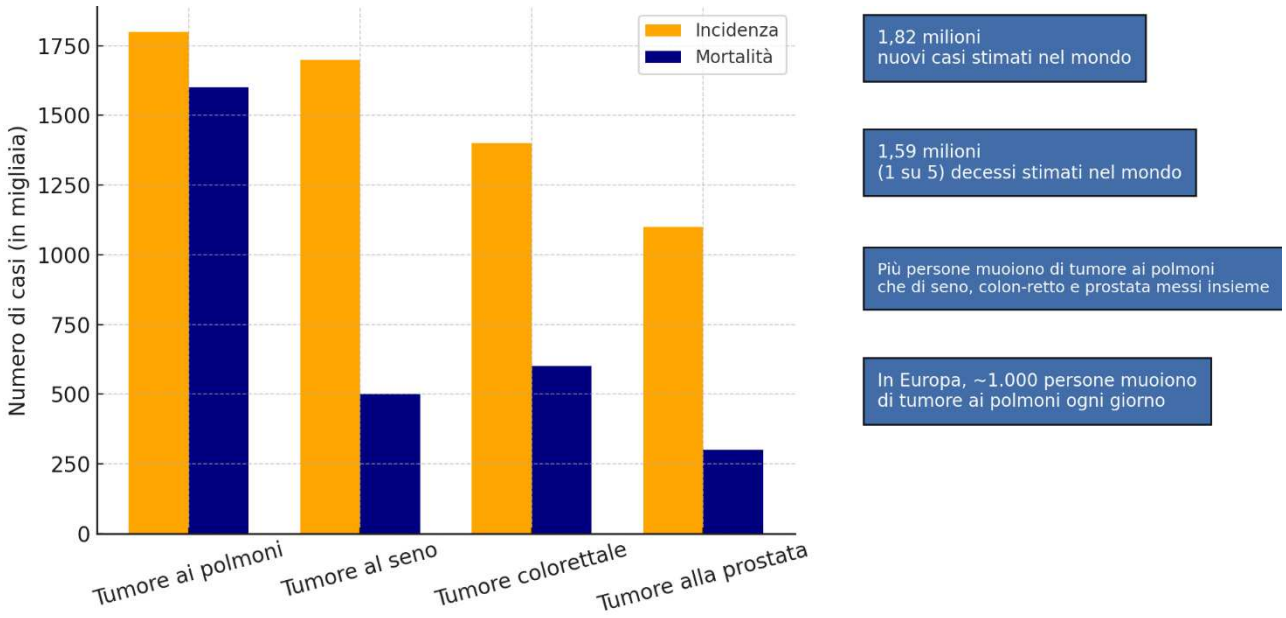


Figura 2. Incidenza e mortalità dei principali tumori a livello mondiale (Ferlay et al., 2015)

All’interno di questo scenario, l’NSCLC rappresenta circa l’85% di tutti i casi di tumore del polmone.

In Italia si stimano decine di migliaia di nuovi casi ogni anno (circa 42.500 nel 2019), con una netta prevalenza nel sesso maschile (oltre il 69% dei casi) (*Associazione Italiana Registri Tumori, 2019; Ricotti et al., 2021*).

Tabella 1. I cinque tumori più comuni diagnosticati in Italia nel 2020, con valori assoluti e percentuali sul totale dei casi. *Pubblicato da AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) in collaborazione con AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) il contenuto è tratto dal report “I numeri del cancro in Italia 2020”.*

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1	Prostata 36.074 (18,5%)	Mammella 54.976 (30,3%)	Mammella 54.976 (14,6%)
2	Polmone 27.554 (14,1%)	Colon-retto 20.282 (11,2%)	Colon-retto 43.702 (11,6%)
3	Colon-retto 23.420 (12%)	Polmone 13.328 (7,3%)	Polmone 40.882 (10,9%)
4	Vescica 20.477 (10,5%)	Tiroide 9.850 (5,4%)	Prostata 36.074 (9,6%)
5	Rene 9.049 (4,6%)	Endometrio 8.335 (4,6%)	Vescica 25.492 (6,8%)

L'NSCLC non è una singola malattia ma un insieme eterogeneo di sottotipi istologici e molecolari che differiscono per presentazione clinica, storia naturale, profilo genomico e risposte ai trattamenti. Istologicamente, la tripartizione classica in adenocarcinoma, carcinoma squamoso e carcinoma a grandi cellule continua a essere rilevante in clinica e orienta la stadiazione e la scelta terapeutica (*Nooreldeen & Bach, 2021*). Negli ultimi anni, la classificazione OMS 2021 ha ulteriormente raffinato i criteri diagnostici, integrando in modo più sistematico istopatologia, immunoistochimica e test molecolari; tra gli aggiornamenti spiccano l'attenzione ai piccoli campioni diagnostici, il riconoscimento del fenomeno "*spread through air spaces*" (STAS) come elemento prognostico, e l'introduzione di nuove entità come il tumore toracico indifferenziato SMARCA4-deficiente (SMARCA4-UT) (*Nicholson et al., 2022*). Questi affinamenti non hanno solo valore tassonomico: l'accuratezza della tipizzazione istologica e molecolare è direttamente collegata all'accesso a terapie a bersaglio molecolare che hanno contribuito alla riduzione della mortalità specifica per NSCLC in alcuni Paesi tra il 2013 e il 2016.

L'epidemiologia dell'NSCLC riflette, in larga misura, i determinanti dell'epidemiologia del tumore del polmone nel suo complesso. Il tabagismo rimane il fattore di rischio dominante e spiega la maggior parte dei casi, ma coesistono contributi ambientali (radon, asbesto, inquinamento atmosferico e indoor), comportamentali (uso di cannabis; dispositivi elettronici per la somministrazione di nicotina), infettivi (comorbidità come HIV), e genetici sia in termini di suscettibilità familiare sia di alterazioni germinali e somatiche che definiscono veri e propri "driver" oncogeni (*de Groot et al., 2018*). Al contempo, la crescita delle diagnosi nei non fumatori, specie donne e popolazioni asiatiche, e la rilevanza dei biomarcatori predittivi di risposta hanno reso l'NSCLC il modello paradigmatico della medicina di precisione in oncologia. In questo contesto, la stadiazione accurata secondo il sistema TNM e i percorsi di diagnosi precoce nei gruppi ad alto rischio si combinano con l'identificazione di alterazioni molecolari "bersagliabili" (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, HER2, NTRK, KRAS in parte) e con biomarcatori immunologici come PD-L1 e il carico mutazionale tumorale (TMB), guidando scelte terapeutiche sempre più personalizzate (*Nooreldeen & Bach, 2021; Padinharayil et al., 2023*).

Nei paragrafi seguenti, il capitolo 2.1 inquadra il profilo clinico-epidemiologico e i percorsi diagnostico-screening rilevanti per l'NSCLC, mentre il capitolo 2.2

approfondisce le alterazioni molecolari e i principali bersagli terapeutici.

2.1. Inquadramento clinico ed epidemiologico

La storia naturale ed epidemiologica del cancro del polmone è quella di una “epidemia” moderna, esplosa nel XX secolo in parallelo con l’industrializzazione del consumo di sigarette (*Doll, 2010*). Questo capitolo si propone di approfondire tale quadro, delineandone nel dettaglio la portata. Se nella seconda metà dell’Ottocento i casi documentati erano pochissime decine, nelle ultime decadi il tumore del polmone è divenuto la neoplasia più comune al mondo e la prima causa di morte per cancro. A conferma di ciò, le stime globali per il 2012 (1,8 milioni di nuove diagnosi e 1,6 milioni di decessi) e le proiezioni statunitensi del 2018 (234.030 nuovi casi) testimoniano il peso della malattia. Le differenze di incidenza tra aree geografiche e tra i sessi riflettono principalmente le dinamiche storiche del fumo di tabacco, con andamenti decrescenti negli uomini dei Paesi ad alto reddito e tendenze più tardive o in crescita in alcune popolazioni femminili (*de Groot et al., 2018*). In Europa, ad esempio, la mortalità femminile per tumore del polmone ha superato quella per carcinoma mammario in alcune coorti, a sottolineare l’impatto del tabagismo femminile.

Negli Stati Uniti il calo dei decessi per tumore del polmone negli uomini tra il 1990 e il 2015 (45%) e nelle donne tra il 2002 e il 2015 (19%) è attribuibile a decenni di politiche di controllo del tabacco, ma il tumore del polmone continua a rappresentare circa un quarto di tutte le morti per cancro, e la sopravvivenza a 5 anni, pur migliorata nel tempo (dal 12% al 18% per le diagnosi 2003–2009), rimane bassa, soprattutto negli stadi avanzati (5% a 5 anni) (*Torre et al., 2016*).

Le disuguaglianze sociali e demografiche giocano un ruolo sostanziale. Esistono differenze marcate per razza/etnia, livello di istruzione, occupazione e geografia: ad esempio, negli USA l’incidenza è più alta negli uomini non-ispanici neri rispetto ad altri gruppi; stati con elevata prevalenza di fumo (come il Kentucky) registrano incidenze molto superiori; e i tassi di incidenza aumentano nei gruppi con minore scolarità e reddito più basso (*Siegel et al., 2018*). L’età mediana alla diagnosi è di circa 70 anni; oltre metà dei casi si concentra tra i 55 e i 74 anni, ma una quota non trascurabile (circa 10%) insorge in soggetti più giovani, spesso donne, non fumatrici e con istologia adenocarcinomatosa. Anche la dimensione di genere presenta peculiarità: alcune

evidenze suggeriscono una diversa suscettibilità, una maggiore prevalenza di mutazioni EGFR nelle donne e pattern istologici specifici (*Patel, 2005*). Infine, il fenomeno dei non fumatori con carcinoma polmonare (LCINS) è epidemiologicamente rilevante: negli USA rappresentano il 10–15% dei casi, con stime globali attorno al 25%, e mostrano forti associazioni con adenocarcinoma
e mutazioni come EGFR, nonché con esposizioni ambientali (radon, inquinanti, esposizioni lavorative). Figura 3 ci mostra i molteplici fattori di rischio che influenzano lo sviluppo del tumore polmonare.

2.1.1. Fattori di rischio: comportamentali, ambientali, infettivi e genetici

Tabagismo e prodotti correlati

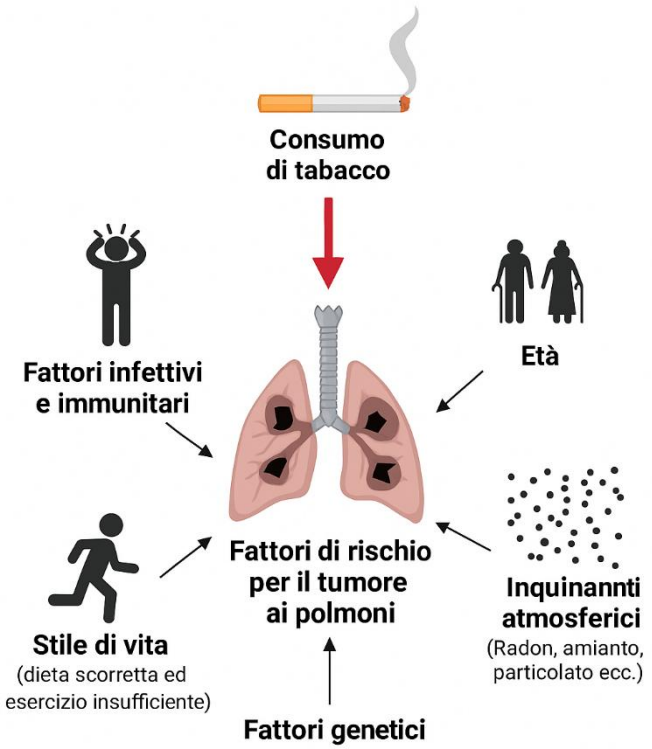


Figura 3. Principali fattori di rischio associati allo sviluppo del tumore ai polmoni.

Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio dominante, responsabile fino al 90% dei tumori del polmone, frutto di un'evoluzione storica che ha reso la sigaretta un prodotto di massa nel XX secolo (*Doll, 2010*). La nicotina, pur non essendo direttamente cancerogena, sostiene la dipendenza attivando i recettori nicotinici, mentre la combustione del tabacco

genera decine di carcinogeni (come il benzo-alfa-pirene e nitrosamine specifiche del tabacco), oltre a un carico massivo di radicali liberi in fase vapore e particolata che determinano danno al DNA e formazione di addotti (*K. H. Watanabe et al., 2009*). L'uso di cannabis, pur con dati epidemiologici meno solidi per via di confondenti, espone a elevate concentrazioni di catrame e idrocarburi policiclici aromatici, induce infiammazione delle vie aeree e possibili alterazioni istologiche premaligne; alcuni studi caso-controllo hanno rilevato incrementi di rischio in grandi consumatori (*Aldington et al., 2008*). I sistemi elettronici di somministrazione di nicotina sollevano questioni di sicurezza: benché utilizzati anche come strumento per la cessazione, mancano dati di sicurezza a lungo termine.

Esposizioni ambientali e occupazionali

Il radon domestico è la seconda causa di tumore del polmone, stimata responsabile di circa il 10% dei casi; il rischio è sinergico con il fumo (*Yoon et al., 2016*). L'asbesto, soprattutto il crisotilo, comporta un eccesso di rischio fino a 5 volte, amplificato dal tabagismo (*van Zandwijk et al., 2024*). L'inquinamento atmosferico da particolato fine (PM2,5) e contaminanti di combustione fossile è classificato cancerogeno di gruppo I e si associa a incremento di rischio anche nei non fumatori, con gradienti sociali legati a condizioni abitative.

Fattori infettivi e immunitari

Infezioni pregresse (ad esempio tubercolosi) e stati di immunodeficienza (in particolare HIV) si associano a incremento di incidenza e prognosi peggiore, con presentazioni più avanzate e sopravvivenza inferiore anche a parità di abitudine tabagica (*Marcus et al., 2017*).

Suscettibilità genetica

Storie familiari positive aumentano il rischio (fino a 2–4 volte nei parenti di primo grado, al netto del fumo); studi GWAS hanno identificato loci cromosomici (5p15, 15q25–26, 6p21) legati rispettivamente a TERT, dipendenza da nicotina/suscettibilità e segnalazione G-protein, con varianti che influenzano in modo distinto fumatori e non fumatori. Sul piano somatico, l'NSCLC è connotato dall'acquisizione di mutazioni driver che coinvolgono vie di segnale chiave (famiglia ErbB/EGFR/HER, RAS/RAF/MEK/ERK,

PI3K/AKT/mTOR), raramente co-occorrenti nella stessa via, e da inattivazioni di oncosoppressori (p53, p16, PTEN) (de Groot et al., 2018).

2.1.2. Inquadramento clinico, stadiazione e diagnosi precoce

Classificazione clinico-patologica e stadiazione

Sul piano nosologico, il cancro del polmone si biforca in SCLC e NSCLC; quest'ultimo include adenocarcinoma, squamoso e grandi cellule (*Nooreldeen & Bach, 2021*). La stadiazione dell'NSCLC segue il sistema TNM (AJCC), che integra dimensioni e caratteristiche del tumore primitivo (T1–T4), stato linfonodale (N0–N3) e presenza/assenza di metastasi a distanza (M0/M1), consentendo di raggruppare i pazienti in stadi prognostico-terapeutici e di definire le strategie di trattamento (*Edge & Compton, 2010*). L'accuratezza della stadiazione e della tipizzazione istologica è spesso messa alla prova dai limiti dei campioni diagnostici: fino al 70% dei tumori del polmone è non resecabile alla diagnosi e dunque l'istologia deve spesso essere eseguita su piccole biopsie o su campioni citologici, con la necessità di preservare materiale per i test molecolari (*Padinharayil et al., 2023*). La classificazione OMS 2021, focalizzata su adenocarcinoma invasivo non mucinoso e mucinoso, formalizza la misura dell'invasione e la definizione di un "grading" basato sulla percentuale di pattern istologici, con implicazioni prognostiche (ad esempio prognosi migliore per pattern lepidico prevalente) e raccomanda la registrazione dei pattern in incrementi del 5–10% per una più precisa assegnazione del grado (*Nicholson et al., 2022*).

Screening dei gruppi ad alto rischio e diagnostica per immagini

La diagnosi precoce mediante screening può spostare la distribuzione verso stadi trattabili/curabili. Nei soggetti ad alto rischio (definiti da età e intensità di esposizione al fumo), la raccomandazione di eseguire low-dose CT (LDCT, tomografie ad alta risoluzione e basso dosaggio di radiazioni) ha guadagnato forza: la US Preventive Services Task Force ha proposto di abbassare l'età di inizio da 55 a 50 anni e ridurre l'esposizione cumulativa richiesta da 30 a 20 "pack-years" (numero di pacchetti di sigarette fumati al giorno × numero di anni di fumo), ampliando la popolazione eleggibile (*Wood et al., 2018*). Studi giapponesi hanno documentato una riduzione della mortalità del 25% con screening annuale radiografico e una riduzione del 20% degli esiti avversi

utilizzando la LDCT rispetto alla radiografia convenzionale in fumatori ad alto rischio (*Sobue et al., 2002*). Tuttavia, l'implementazione su vasta scala sconta barriere di costo e accessibilità, l'esposizione cumulativa a radiazioni a basso dosaggio e un elevato tasso di falsi positivi che conducono a procedure invasive: nel National Lung Screening Trial, circa il 40% dei partecipanti ha avuto almeno uno screening positivo, con il 96% di questi risultati rivelatisi falsi positivi (*The National Lung Screening Trial Research Team, 2011*).

Citologia dell'espettorato e biomarcatori pre-istologici

La citologia dell'espettorato ha sensibilità limitata (20–30%) soprattutto per adenocarcinomi piccoli e periferici, riuscendo meglio a intercettare lesioni centrali (squamosi e SCLC). Approcci immunocitochimici hanno mostrato promesse: l'iperespressione della proteina hnRNP A2/B1, rilevata con anticorpi specifici in campioni di espettorato, ha predetto lo sviluppo di cancro polmonare anche due anni prima del riconoscimento clinico con radiografia e citologia in coorti ad alto rischio, risultando 2–3 volte più sensibile di queste ultime in determinate popolazioni (*Tockman et al., 1988*).

Broncoscopia e diagnostica endoscopica

La broncoscopia a luce bianca è lo strumento standard per ottenere diagnosi istologica, ma le lesioni pre-maligne, sottili e subepiteliali, sfuggono spesso alla detection; sistemi di fluorescenza come LIFE (lung Fluorescence Endoscopy) hanno aumentato la sensibilità per lesioni precoci al prezzo di minore specificità, e hanno consentito la descrizione di nuove entità morfologiche come la displasia squamosa angiogenica (ASD) la cui rilevanza come biomarcatore è oggetto di interesse per follow-up e studi prospettici (*Kurie et al., 1998*).

Biopsia tissutale e test su plasma

La crescente centralità della medicina di precisione ha reso imprescindibile l'accesso a test molecolari su tessuto e, laddove opportuno, su plasma (DNA tumorale circolante). I saggi su plasma sono non invasivi, rapidi e ripetibili, ma possono essere meno sensibili e non sostituiscono il test tissutale come standard nella maggior parte dei casi di NSCLC (*Nooreldeen & Bach, 2021*). Le linee guida ASCO 2020 per l'NSCLC raccomandano

l'analisi di ALK, EGFR, ROS1, BRAF, NTRK1-3, KRAS, MET, RET e l'espressione di PD-L1, tenendo conto che la cellularità tumorale può variare e risentire di trattamenti precedenti (*Horvath & Pircher, 2021*).

2.2. Alterazioni molecolari e target terapeutici

L'NSCLC è il modello per eccellenza dell'applicazione della medicina di precisione in oncologia toracica: i trattamenti si fondano non solo sul "sito d'origine", ma – quando possibile – su alterazioni genomiche specifiche del tumore, con benefici clinici spesso superiori rispetto alla chemioterapia citotossica tradizionale (*Nooreldeen & Bach, 2021*). L'approccio è stato progressivamente istituzionalizzato attraverso trial come NCI-MATCH, nei quali il regime terapeutico deriva dall'assetto genomico e non dall'organo d'origine (*Flaherty et al., 2020*). In questo quadro, la corretta identificazione dei biomarcatori predittivi è cruciale: le linee guida attuali raccomandano il test per EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, HER2 e biomarcatori immunologici come PD-L1 e TMB. Le alterazioni che interessano i recettori tirosin chinasici (RTK) e le vie di segnale a valle (RAS/RAF/MEK/ERK; PI3K/AKT/mTOR) sono centrali nella tumorigenesi dell'NSCLC (*Daga et al., 2015*).

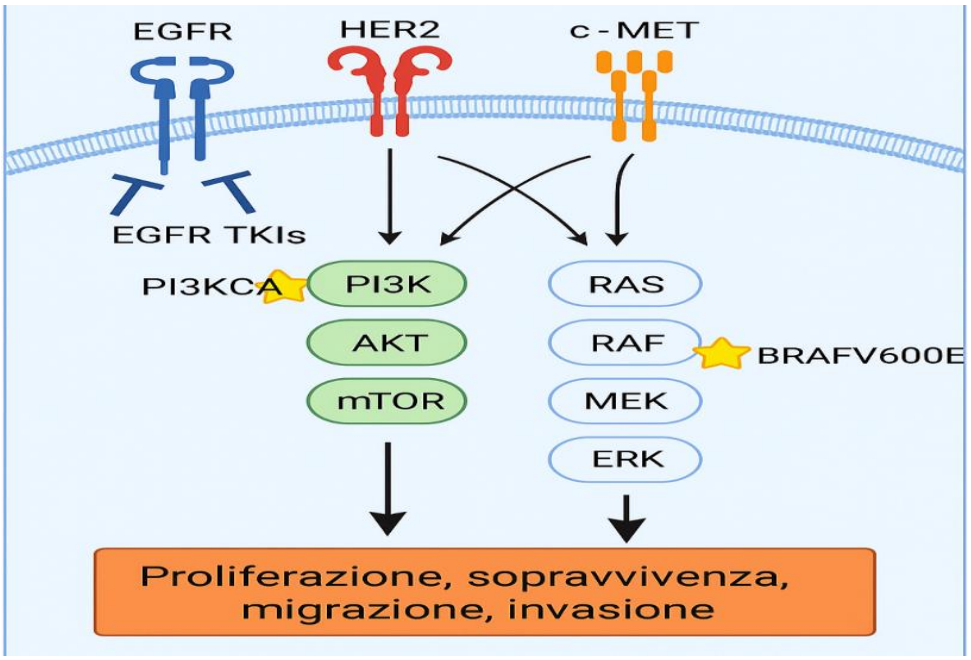


Figura 4. Vie di segnalazione coinvolte nella proliferazione, sopravvivenza, migrazione e invasione cellulare nel NSCLC (Khaddour et al., 2021)

La figura 4 mostra le principali vie di segnalazione molecolare coinvolte nella

progressione del carcinoma polmonare non a piccole cellule.

L'amplificazione o mutazione di EGFR, MET (HGFR), ALK, HER2, nonché le mutazioni di BRAF, convergono su effettori comuni che regolano proliferazione, sopravvivenza, migrazione e angiogenesi. Gli inibitori tirosin chinasici (TKI) hanno dimostrato di poter sopprimere in modo selettivo questi segnali, con risposte cliniche significative; tuttavia, la comparsa di resistenze acquisite limita la durata del beneficio, imponendo strategie più mirate (*Lin et al., 2014*).

EGFR

EGFR è un recettore tirosin chinasico transmembrana che, in seguito al legame con EGF, dimerizza e si autofosforila, attivando le vie RAS-RAF-MEK-ERK e PI3K-AKT-mTOR.

Le mutazioni sensibilizzanti nel dominio tirosin chinasico (esoni 18–21) sono presenti nel 15–18% dei pazienti con NSCLC: le più comuni sono la delezione dell'esone 19 (circa 45% delle mutazioni EGFR) e la sostituzione L858R nell'esone 21 (circa 40%); le inserzioni dell'esone 20 rappresentano circa il 9% e si associano a prognosi peggiore e minore sensibilità ai TKI di prima generazione (*Noronha et al., 2017; Zhang et al., 2010*).

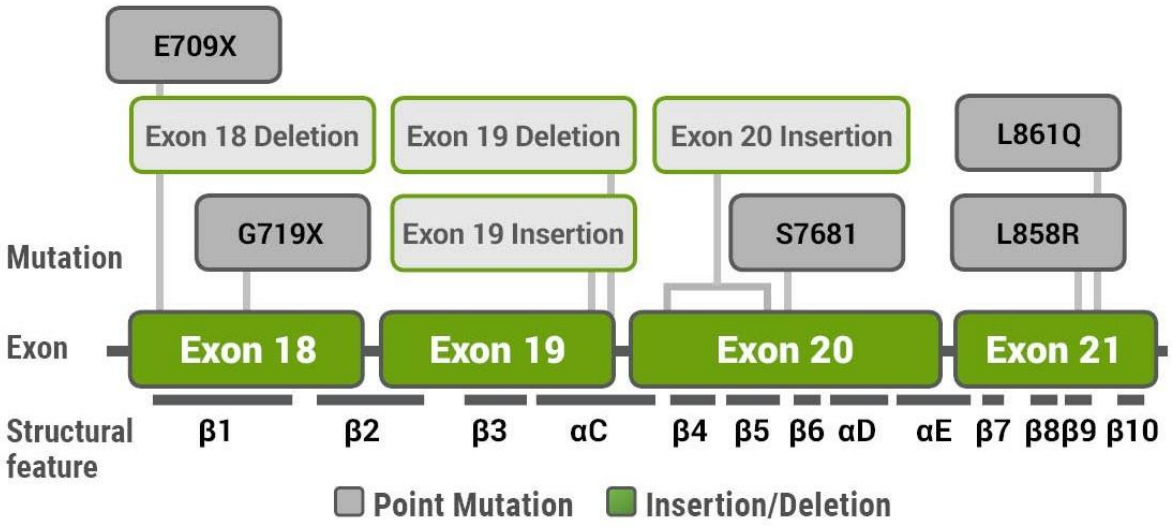


Figura 5. Principali mutazioni dell'EGFR nel carcinoma polmonare non a piccole cellule localizzate negli esoni 18–21 (harrison et al., 2020)

In figura 5 sono illustrate le principali mutazioni dell'EGFR nel carcinoma polmonare non a piccole cellule che sono localizzate prevalentemente negli esoni 18-21, includendo mutazioni puntiformi (G719X, L858R, L861Q), delezioni (soprattutto nell'esone 19) e

inserzioni (in particolare nell'esone 20). Sul piano epidemiologico, tra i non fumatori le mutazioni di EGFR si osservano complessivamente in circa il 40% dei casi, con marcate differenze geografiche: 28% nei non fumatori statunitensi e fino al 68% nei non fumatori asiatici (*Chapman et al., 2016*). Queste evidenze rafforzano il ruolo di EGFR come driver chiave dello sviluppo, della differenziazione e della proliferazione cellulare in condizioni fisiologiche e neoplastiche e spiegano perché le alterazioni nei primi quattro esoni (18–21) del dominio TK siano diventate un riferimento per l'indicazione e la risposta alle terapie mirate.

ALK

ALK è un recettore tirosin chinasico espresso nel sistema nervoso. Riarrangiamenti e mutazioni attivanti si osservano in circa il 5% degli NSCLC e attivano PI3K-AKT-mTOR, RAS-RAF-MEK-ERK e JAK-STAT (*La Madrid et al., 2012; Proietti et al., 2014*). Crizotinib, primo TKI approvato per ALK-positivo, lega competitivamente il sito dell'ATP ma l'efficacia è limitata da resistenze che compaiono spesso entro un anno (*Kazandjian et al., 2014*). Mutazioni secondarie del dominio chinasico (L1196M, C1156Y, F1174L/V, G1269A, G1202R, S1206Y, 1151Tins) riducono l'affinità del farmaco (variazioni conformazionali, aumento dell'affinità per l'ATP). Altri meccanismi includono gain di numero di copie del riarrangiamento ALK, attivazione di vie alternative (EGFR, KRAS, IGF-1R, KIT, MET), EMT e autofagia. Studi di genomica funzionale hanno implicato neuregulina-1 e recettori purinergici P2Y come mediatori di resistenza a crizotinib e TAE684 (*Wilson et al., 2015*).

MET

All'interno del panorama delle terapie a bersaglio, le alterazioni di MET meritano un'attenzione specifica sia perché possono rappresentare il "motore" primario della malattia sia perché costituiscono uno dei meccanismi di bypass più comuni di resistenza nelle neoplasie dipendenti da altri driver oncogenici. In particolare, le mutazioni con salto dell'esone 14 di MET (MET exon 14 skipping, METex14) e le amplificazioni del gene (MET-amp) hanno assunto un ruolo clinico centrale: per METex14 sono stati recentemente approvati più farmaci anti-MET, mentre ulteriori molecole sono in sviluppo. Il razionale biologico di questi interventi è solido. Le aberrazioni di MET sono state documentate in molteplici processi oncogenici e favoriscono invasione,

angiogenesi e metastatizzazione del tumore.

Dal punto di vista funzionale, MET è un recettore tirosin-chinasico che, dopo il legame con il proprio ligando, l'*hepatocyte growth factor* (HGF), omodimerizza e si autofosforila, innescando un ventaglio di vie di segnale intracellulari, tra cui RAS-RAF-MAPK e PI3K-AKT-mTOR (*Matsumoto et al., 2017*). L'attivazione persistente di questi percorsi sostiene proliferazione, sopravvivenza cellulare e rimodellamento tissutale, predisponendo il tumore a un comportamento biologico più aggressivo. In questa cornice, non sorprende che le alterazioni di MET si associno a una prognosi sfavorevole e che la loro identificazione abbia implicazioni terapeutiche dirette.

Nell'NSCLC si riconoscono tre meccanismi principali di disregolazione di MET: sovraespressione proteica, mutazioni con skipping dell'esone 14 e amplificazione genica (*Remon et al., 2023; Rothschild, 2015*). Questi eventi non sono equivalenti né per frequenza né per impatto clinico. Le mutazioni puntiformi di MET, di per sé, sono considerate rare nel carcinoma del polmone; più rilevanti sono le amplificazioni, che interessano in media il 2–5% degli NSCLC, con una predilezione per l'istotipo adenocarcinoma. Ancor più frequente è la sovraespressione proteica, che supera il 25% degli NSCLC e si associa a prognosi peggiore. Sul versante mutazionale, METex14 rappresenta un'anomalia qualitativamente distinta, perché abolisce meccanismi di degradazione del recettore e prolunga l'attività chinasica, creando una vera e propria dipendenza oncogenica. È proprio in questo contesto che si colloca l'approvazione di terapie anti-MET dedicate, a testimonianza del passaggio da una constatazione biologica a un'opzione terapeutica concreta. Amivantamab è stato progettato proprio per colpire due di queste molecole chiave (EGFR e MET), sfruttando l'idea della medicina di precisione per migliorare i risultati terapeutici nei pazienti selezionati.

3. AMIVANTAMAB: CARATTERISTICHE E MECCANISMO D'AZIONE

Amivantamab (nome commerciale *Rybrevant* o noto anche con la sigla JNJ-61186372) è un innovativo farmaco biologico appartenente alla classe degli anticorpi monoclonali bispecifici di nuova generazione, progettato da Janssen Pharmaceuticals (ora Johnson & Johnson Innovative Medicine). In figura 6 ci viene mostrato lo schema di generazione di amivantamab: due anticorpi monoclonali parenterali, rispettivamente diretti contro EGFR e MET, vengono combinati per formare un anticorpo bispecifico capace di legare contemporaneamente i due bersagli molecolari.

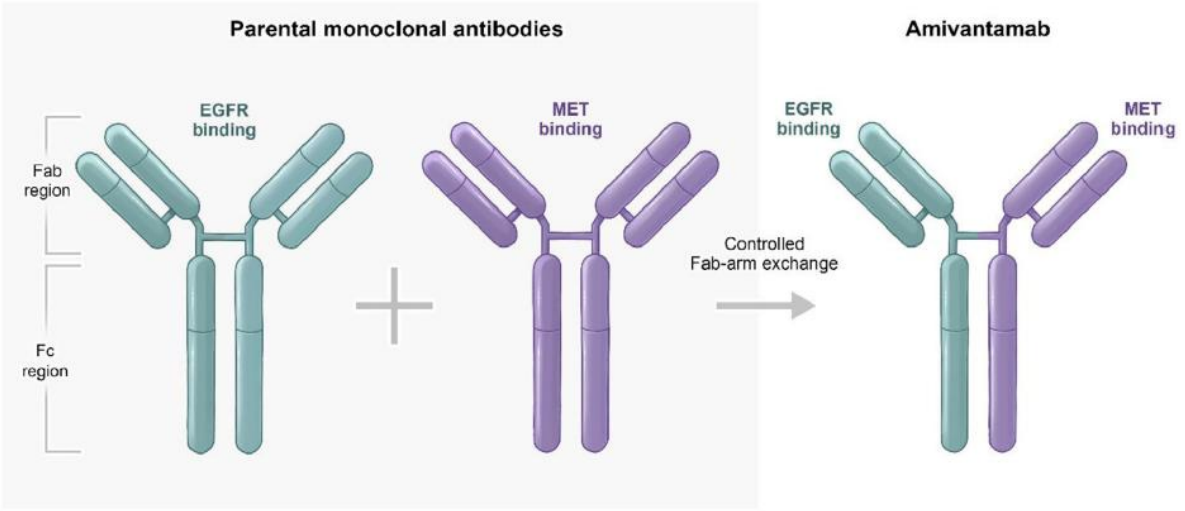


Figura 6. Schema di generazione di Amivantamab tramite controlled FAB-arm exchange (Cho BC et al., 2023)

Come schematizzato in figura 7 il farmaco colpisce simultaneamente due bersagli molecolari chiave nel carcinoma polmonare non a piccole cellule: il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) e il recettore tirosin chinasico della transizione mesenchima-epidermide MET (*Union Register - European Commission, 2025; Yun et al., 2020*).

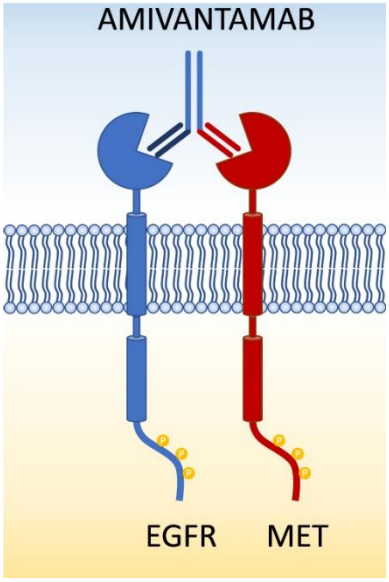


Figura 7. Principali bersagli recettoriali di amivantamab

Questo anticorpo è di isotipo IgG1, con una particolare ingegnerizzazione della regione Fc a bassa fucosilazione per incrementare l'affinità verso i recettori Fcγ sulle cellule immunitarie ed esaltarne le funzioni effettrici (*Cho, Simi, et al., 2023*). La particolare struttura "bispecifica" gli permette di bloccare la via di proliferazione associata ad entrambi i recettori, mentre la rimozione del fucosio aumenta l'affinità per i recettori FcγIIIa delle cellule immunitarie, potenziando l'attività citotossica mediata dal complemento e dalle cellule NK (ADCC). La sua introduzione rappresenta una risposta a importanti bisogni clinici insoddisfatti: infatti, se da un lato la maggior parte delle mutazioni attivanti di EGFR conferiscono sensibilità iniziale ai farmaci inibitori tirosin-chinasici (TKI), dall'altro numerosi meccanismi di resistenza acquisita (come mutazioni secondarie) ne limitano l'efficacia nel tempo, e soprattutto alcuni sottotipi molecolari "non classici" di EGFR, in primis le inserzioni dell'esone 20 (EGFR ex20ins), risultano intrinsecamente refrattari ai TKI convenzionali (*Guo et al., 2021*). Le mutazioni EGFR ex20ins costituiscono circa il 4-10% delle mutazioni di EGFR e conferiscono un'attività tirosin-chinasica costitutiva, ma con una conformazione del sito attivo che impedisce il legame efficace dei TKI attualmente disponibili (es. gefitinib) (*Yasuda et al., 2013*). Di conseguenza, i pazienti con NSCLC EGFR ex20ins ottenevano in passato scarsi risultati terapeutici con le opzioni standard rispetto ai pazienti con mutazioni classiche

sensibili ai TKI. Inoltre, prima dell'avvento di amivantamab, non vi erano terapie mirate approvate per i pazienti con mutazione EGFR ex20ins, né opzioni target-specifiche per i pazienti con mutazioni EGFR classiche dopo progressione alla terapia con un TKI di terza generazione come osimertinib. In questo contesto, amivantamab ha mostrato attività clinica significativa accompagnata da una tossicità gestibile sia nei NSCLC EGFR ex20ins pretrattati, sia nei NSCLC con mutazioni EGFR comuni divenuti resistenti ai TKI. Tali evidenze hanno portato all'approvazione accelerata del farmaco nel 2021 da parte della FDA per i NSCLC avanzati con mutazione ex20ins di EGFR, dopo progressione a chemioterapia a base di platino (*Johnson&Johnson, 2021*). Di seguito vengono discusse in dettaglio le caratteristiche strutturali e il meccanismo d'azione di amivantamab, il suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico, e un confronto con gli altri farmaci anti-EGFR disponibili.

3.1. Struttura e modalità d'azione

Dal punto di vista strutturale, amivantamab è un anticorpo monoclonale bispecifico IgG1 progettato per riconoscere contemporaneamente l'EGFR e il recettore MET. La molecola è stata ottenuta tramite una piattaforma di scambio controllato dei frammenti Fab tra anticorpi (tecnologia Fab-arm exchange), selezionando combinazioni ottimali a partire da anticorpi parentali diretti contro EGFR e MET, quindi producendo l'anticorpo bispecifico finale in linee cellulari ingegnerizzate per generare una forma a bassa fucosilazione del frammento Fc (*Neijssen et al., 2021*). Questa modifica (defucosilazione) aumenta l'affinità dell'anticorpo per i recettori Fcγ delle cellule effettrici immunitarie, potenziando le risposte citotossiche mediate da cellule Natural Killer (NK) e macrofagi. In sintesi, amivantamab presenta due braccia di legame: una diretta contro l'EGFR (dominio extracellulare del recettore) e l'altra contro c-MET, consentendo il legame ad entrambi i recettori sulla superficie cellulare tumorale. Il risultato è un blocco del legame dei ligandi (quindi impedimento della trasduzione del segnale proliferativo) e contemporaneamente l'internalizzazione e la degradazione dei recettori stessi (*Yun et al., 2020*). Inoltre, attraverso la porzione Fc priva di fucosio, amivantamab richiama cellule immunitarie (linfociti NK, macrofagi) sul tumore: queste cellule possono distruggere le cellule tumorali marcate (citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, ADCC) o rimuovere i recettori con processi di trogocitosi.

Come possiamo osservare in figura 8 la modalità d'azione di amivantamab, infatti, è multimodale e può essere suddivisa in meccanismi Fc-indipendenti (diretti sul recettore) e Fc-dipendenti (mediati dal sistema immunitario). In primo luogo, il legame di amivantamab ai domini extracellulari di EGFR e MET blocca l'interazione con i rispettivi ligandi endogeni (es. EGF per EGFR e HGF per MET), impedendo l'attivazione dei recettori, la loro dimerizzazione fisiologica e la conseguente cascata di fosforilazione tirosin-chinasica intracellulare. Questa azione di inibizione competitiva del ligando si traduce nella soppressione delle principali vie di segnalazione oncogenica a valle (tra cui le vie RAS-RAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR e JAK-STAT), con arresto della proliferazione cellulare tumorale e induzione dell'apoptosi delle cellule neoplastiche.

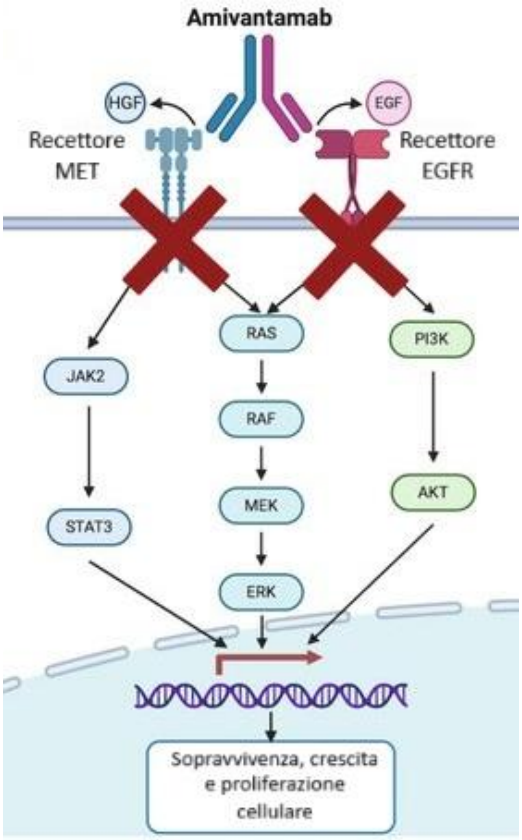


Figura 8. Principale meccanismo d'azione dell'Amivantamab (Wang et al., 2024)

In secondo luogo, grazie alla sua natura bivalente, amivantamab può legare contemporaneamente EGFR e MET sulla stessa cellula tumorale, promuovendo la formazione di eterodimeri inattivi EGFR-MET sequestrati dall'anticorpo. Ciò favorisce l'internalizzazione dei complessi recettore-anticorpo all'interno della cellula e il loro

smistamento verso il compartimento lisosomiale per la degradazione proteolitica. Questo meccanismo Fc-indipendente di down-regulation dei recettori riduce l'espressione di EGFR e MET sulla superficie tumorale nel tempo, contribuendo ulteriormente a indebolire i segnali proliferativi residui. Studi preclinici hanno confermato che amivantamab induce una rapida diminuzione dei livelli di EGFR e MET sulle cellule tumorali mutanti, con conseguente marcata inibizione della fosforilazione dei mediatori downstream della crescita (*Meador et al., 2021*).

Accanto a questi effetti diretti sul tumore, amivantamab sfrutta la porzione Fc dell'IgG1 per reclutare il sistema immunitario contro le cellule neoplastiche (meccanismi immuno-mediati). Grazie alla modificazione a basso contenuto di fucosio nella regione Fc, l'anticorpo mostra un'alta affinità per il recettore FcγRIII (CD16) sulle cellule NK, attivandole in modo efficiente. Ciò determina un'intensa citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) da parte delle NK, le quali rilasciano perforine e granzimi che inducono la lisi delle cellule tumorali opsonizzate da amivantamab (*Moores et al., 2016; Shields et al., 2002*). Parallelamente, amivantamab facilita l'interazione delle cellule tumorali rivestite dall'anticorpo con i macrofagi e monociti, i quali possono esercitare due tipi di attività: la fagocitosi anticorpo-dipendente (ADCP), ovvero l'ingestione e distruzione dell'intera cellula neoplastica opsonizzata, e un processo noto come trogocitosi (ADCT), in cui i macrofagi strappano porzioni della membrana della cellula tumorale, inclusi i recettori EGFR e MET legati all'anticorpo, trasferendole sulla propria superficie. La trogocitosi mediata dai macrofagi contribuisce a escludere le cellule tumorali dai recettori di crescita, potenziando la down-regulation recettoriale e potenzialmente inducendo la morte cellulare tumorale per deprivazione di segnali pro-survival. Inoltre, il legame di amivantamab ai FcγR sulle cellule immunitarie può provocare il rilascio di citochine pro-infiammatorie nel microambiente tumorale (ADCR, antibody-dependent cytokine release), che può alterare ulteriormente il milieu a sfavore della crescita neoplastica. In sintesi, l'azione combinata di questi meccanismi, blocco del segnale oncogenico EGFR/MET, rimozione dei recettori dalla superficie tumorale, e citotossicità immune mediata, conferisce ad amivantamab un potente effetto antitumorale multilivello.

Tabella 2. Funzioni effettrici immunitarie attivate dal legame della regione Fc di amivantamab.

Funzione effettrice	**Tipo cellulare attivato da amivantamab**	**Descrizione del meccanismo**
ADCC (Citotossicità cellulare anticorpo-dipendente)	Cellule NK (Natural Killer)	Le cellule NK rilasciano granuli citotossici (perforine e granzimi) che inducono la morte della cellula bersaglio.
ADCP (Fagocitosi anticorpo-dipendente)	Macrofagi	La cellula tumorale opsonizzata viene inglobata e distrutta tramite fagocitosi.
ADCR (Rilascio di citochine anticorpo-dipendente)	Varie cellule immunitarie, incluse macrofagi e monociti	Secrezione di citochine e chemochine che inducono la morte della cellula bersaglio o attivano altre cellule immunitarie.
ADCT (Trogocitosi anticorpo-dipendente)	Macrofagi, monociti	Trasferimento di proteine di membrana (inclusi recettori tumorali) dalla cellula bersaglio alle cellule effettrici, con perdita funzionale dei recettori.

Legenda: ADCC = citotossicità cellulare anticorpo-dipendente; ADCP = fagocitosi anticorpo-dipendente; ADCR = rilascio di citochine anticorpo-dipendente; ADCT = trogocitosi anticorpo-dipendente; NK = natural killer.
Tabella adattata da *Cho, Simi, et al. (2023)*

Va sottolineato che l'approccio bispecifico di amivantamab è stato concepito specificamente per superare alcune limitazioni osservate con i precedenti farmaci anti-EGFR. Il bersagliamento simultaneo di EGFR e MET mira infatti a prevenire o ritardare l'insorgenza di meccanismi di resistenza: ad esempio, l'amplificazione di MET è riscontrata in circa il 10-20% dei casi di progressione sotto osimertinib (TKI di terza generazione) come via di fuga proliferativa alternativa (*Guo et al., 2021*); legando e inibendo anche MET, amivantamab può contrastare questa via di bypass. Analogamente, mutazioni secondarie nell'EGFR che conferiscono resistenza ai TKI, come la mutazione C797S che impedisce il legame di osimertinib al dominio chinasico, non ostacolano l'attività di amivantamab, poiché l'anticorpo riconosce porzioni extracellulari del recettore indipendenti dal sito attivo tirosin-chinasico. Nel complesso i dati preclinici indicavano che amivantamab possiede attività contro cellule tumorali con

mutazioni classiche (delezione dell'esone 19, L858R) divenute resistenti ai TKI di terza generazione, incluse quelle con C797S o con elevata espressione di MET, così come contro mutazioni ex20ins inducendo regressioni tumorali in modelli preclinici (Guo et al., 2021). In definitiva, la particolare doppia specificità e la capacità di engagement immunitario rendono il meccanismo d'azione di amivantamab distinto da quello sia dei TKI sia degli anticorpi anti-EGFR tradizionali: agendo dall'esterno della cellula e attraverso il sistema immunitario, esso colpisce le cellule tumorali *addicted* da EGFR anche quando queste non sono più sensibili ai bloccanti della tirosin-chinasi, e offre un'arma contro bersagli finora non bersagliabili in modo efficace (es. EGFR ex20ins).

3.2. Farmacocinetica e farmacodinamica

Amivantamab viene somministrato per via endovenosa e presenta una farmacocinetica non lineare alle dosi più basse, tendendo invece alla linearità nell'intervallo di dosi terapeutiche approvate. Attualmente, in Europa, vi è in commercio un flaconcino da 7 mL contiene 350 mg di amivantamab (*Union Register - European Commission*, 2025). In base ai dati clinici, l'esposizione sistemica (AUC) dell'anticorpo aumenta proporzionalmente nel range di dosaggio da 350 mg fino a 1750 mg (*Brazel et al., 2025; FDA, 2021; Johnson&Johnson, 2021*). Il regime posologico raccomandato (basato su dati farmacocinetici/farmacodinamici) prevede infusione endovenosa settimanale nelle prime cinque settimane, seguita da somministrazioni ogni due settimane fino a progressione di malattia o tossicità intollerabile. Con questa modalità, si ottiene una saturazione dell'obiettivo terapeutico EGFR/MET mantenuta nel tempo. Dopo somministrazioni ripetute, si raggiunge uno stato stazionario di concentrazione plasmatica approssimativamente entro la nona infusione (corrispondente a circa 2 mesi dall'inizio della terapia, considerando lo schema di induzione settimanale seguito da mantenimento quindicinale). Il volume di distribuzione medio di amivantamab è di circa 5,1 L, indicando una distribuzione principalmente confinata al compartimento vascolare ed interstiziale (come atteso per una proteina di grosse dimensioni). L'anticorpo mostra una clearance lineare media di circa 360 mL/die alle dosi terapeutiche. È stato osservato che a dosaggi molto bassi (<350 mg) la clearance apparente risulta maggiore, suggerendo la presenza di eliminazione mediata dal bersaglio (*target-mediated drug disposition*) quando i siti di legame non sono saturi. All'interno però dell'intervallo di dose clinico, la farmacocinetica risulta dose-proporzionale e indipendente dal tempo.

L’emivita di eliminazione terminale di amivantamab è piuttosto prolungata, attestandosi in media intorno a 11,3 giorni (DS ±4,5 giorni). Ciò supporta il regime di mantenimento quindicinale adottato in terapia, dopo la fase di carico iniziale.
Il dosaggio di amivantamab è calcolato in base al peso corporeo del paziente: 1050 mg per pazienti <80 kg e 1400 mg per pazienti ≥80 kg. Questa scelta deriva dalle osservazioni farmacocinetiche che evidenziano come il peso influenzi i parametri. All’aumentare del peso corporeo aumentano il volume di distribuzione e la clearance dell’anticorpo, comportando una minore esposizione a parità di dose. In assenza di aggiustamento, i pazienti ≥80 kg mostrerebbero un’esposizione sistemica inferiore del 30-40% rispetto a soggetti più leggeri. Somministrando 1400 mg ai pazienti ≥80 kg si ottiene invece un’esposizione sovrapponibile a quella di 1050 mg nei pazienti di peso inferiore, uniformando così i livelli circolanti del farmaco indipendentemente dal peso. Amivantamab viene tipicamente infuso una volta a settimana per le prime 4 settimane (con la dose della prima settimana frazionata in 2 giorni per ridurre le reazioni infusionali acute), seguite poi da un’infusione ogni 2 settimane a partire dalla quinta settimana. Non sono richiesti aggiustamenti posologici in base all’età, al sesso o all’etnia del paziente, né in presenza di insufficienza renale lieve-moderata o lieve compromissione epatica, dato che tali variabili non hanno mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica del farmaco. Come altri anticorpi IgG1, l’eliminazione di amivantamab avviene principalmente tramite catabolismo proteico reticoloendoteliale (sistema monociti-macrofagi) e attraverso l’internalizzazione mediata dal legame ai recettori bersaglio sulle cellule tumorali, con trascurabile coinvolgimento degli organi emuntori tradizionali (fegato e rene). In linea con ciò, l’anticorpo non è substrato o inibitore di enzimi metabolizzanti (es. citocromi P450) e non si prevedono interazioni farmacocinetiche con altri farmaci. L’immunogenicità di amivantamab, valutata come sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA), si è dimostrata assai bassa: negli studi clinici solo circa l’1% dei pazienti trattati ha sviluppato anticorpi anti-amivantamab a basso titolo, emersi dopo 1-2 mesi di terapia, e senza evidenza di effetti avversi o di alterazioni significative della clearance del farmaco correlati a tali ADA.
Gli effetti farmacodinamici di amivantamab derivano direttamente dai meccanismi d’azione descritti in precedenza e si esplicano sia a livello molecolare che cellulare. Entro poche ore dalla somministrazione, amivantamab si distribuisce nel compartimento vascolare e raggiunge le sedi tumorali attraverso il circolo sanguigno, dove si lega agli

antigeni bersaglio EGFR e MET sulle cellule neoplastiche. Questo legame porta rapidamente all'inibizione funzionale dei recettori: si osserva una drastica riduzione della fosforilazione di EGFR e MET e dei principali mediatori a valle nelle cellule tumorali sensibili, a indicare un'effettiva soppressione della trasduzione del segnale proliferativo (*Choi et al., 2024*; *John et al., 2023*; *Meador et al., 2021*; *Union Register - European Commission*, 2025). Nel giro di 24-48 ore, è documentabile una diminuzione dell'espressione di EGFR e MET sulle superfici cellulari tumorali, risultante dall'internalizzazione e degradazione recettoriale indotta dall'anticorpo. Dal punto di vista clinico, uno degli effetti farmacodinamici più caratteristici correlati all'inibizione del pathway EGFR è la comparsa di eruzioni cutanee acneiformi (rash cutaneo) in una alta percentuale di pazienti trattati. Analogamente a quanto noto con i TKI anti-EGFR, anche amivantamab provoca rash ed effetti cutanei (es. alterazioni ungueali come paronichia) nella maggior parte dei pazienti (oltre il 70-80%). Questo effetto, generalmente di grado lieve-moderato, è considerato un marker farmacodinamico dell'on-target activity, in quanto riflette l'inibizione di EGFR nelle cellule epiteliali della pelle – un effetto di classe comune a tutti i blocchi della via EGFR. Un altro effetto farmacodinamico rilevante è rappresentato dalle reazioni correlate all'infusione (IRR), che si verificano prevalentemente durante la prima infusione endovenosa di amivantamab. Circa 65% dei pazienti manifesta sintomi da IRR al primo ciclo (tipicamente febbre, brividi, nausea, arrossamento, ipotensione lieve), mentre tali reazioni diventano molto meno frequenti nelle infusioni successive (<5% dalla seconda infusione in poi). Questo fenomeno suggerisce una attivazione acuta del sistema immunitario al primo contatto con l'anticorpo (possibilmente legata al rilascio di citochine infiammatorie o all'attivazione transitoria del complemento), ed è gestito efficacemente con la somministrazione preventiva di antistaminici, corticosteroidi e con il frazionamento della dose iniziale. Dal punto di vista dell'efficacia farmacodinamica antitumorale, studi clinici indicano che amivantamab determina regressioni tumorali obiettive in una proporzione significativa di pazienti con NSCLC EGFR ex20ins precedentemente trattati (tasso di risposta ~40%). Inoltre, analisi esplorative hanno rilevato che le risposte tumorali tendono ad essere più pronunciate nei tumori con elevata espressione di EGFR e MET o con meccanismi di resistenza dipendenti da EGFR/MET, rispetto a tumori con bassa espressione di tali recettori o con resistenze mediate da altre vie. Ciò conferma che la presenza dei bersagli EGFR/MET è determinante per l'attività farmacodinamica di

amivantamab e suggerisce potenziali biomarcatori predittivi di risposta (ad esempio, livelli di EGFR/MET mediante immunoistochimica). Infine, sul piano immunologico, l'effetto PD di amivantamab consiste nell'attivazione delle cellule effettrici: in campioni di sangue periferico dei pazienti trattati si possono riscontrare segni di attivazione delle NK e monociti (ad esempio aumento di citochine come IFN-γ, o modulazione di marcatori di attivazione), coerenti con il meccanismo ADCC/ADCP indotto dall'anticorpo. Complessivamente, il profilo farmacodinamico di amivantamab risulta in linea con la sua modalità d'azione prevista, combinando inibizione diretta dei segnali di crescita tumorale e potenziamento della risposta immune antitumorale.

3.3. Confronto con altri farmaci anti-EGFR

L'introduzione di amivantamab si colloca nell'evoluzione delle terapie mirate contro EGFR nel NSCLC, distinguendosi sia rispetto ai tradizionali inibitori tirosin-chinasici (TKI), sia rispetto agli anticorpi monoclonali anti-EGFR di precedente generazione. Di seguito si analizzano le principali differenze in termini di meccanismo d'azione, spettro di attività e profilo farmacologico rispetto ad altre strategie anti-EGFR.

Confronto con gli inibitori tirosin-chinasici (TKI) EGFR

Amivantamab occupa un ruolo unico nello scenario degli anti-EGFR. A differenza dei TKI orali di prima e seconda generazione (gefitinib, erlotinib, afatinib) e di terza generazione (osimertinib), che inibiscono l'attività tirosin-chinasica intracellulare di EGFR, amivantamab agisce come anticorpo che blocca il recettore extracellulare. I TKI anti-EGFR (come gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib, neratinib, ecc.) sono piccole molecole che bloccano l'attività enzimatica tirosin-chinasica di EGFR legandosi al sito ATP del dominio intracellulare. Essi hanno rivoluzionato la terapia del NSCLC con mutazioni attivanti di EGFR classiche (delezioni dell'esone 19, sostituzione L858R nell'esone 21), offrendo alti tassi di risposta e prolungando significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemoterapia (*Naidoo et al., 2015; Sequist et al., 2010*). Tuttavia, presentano alcune limitazioni chiave. In primo luogo, la loro efficacia è strettamente dipendente dalla struttura del sito di legame: mutazioni "insolite" come le inserzioni dell'esone 20 alterano la conformazione dell'helix C nel dominio chinasico di EGFR, determinando un'affinità per l'ATP non ridotta a sufficienza e un ingombro sterico che impedisce ai TKI di legarsi efficacemente (*Carey et al., 2006;*

Mulloy et al., 2007). Di conseguenza, i TKI attuali non discriminano tra EGFR wild-type ed EGFR con inserzione dell'esone 20, richiedendo dosi elevate che però causano tossicità intollerabili legate all'inibizione dell'EGFR normale – in altre parole, il margine terapeutico per le mutazioni ex20ins è estremamente ristretto e l'efficacia clinica scarsa. Amivantamab supera questo limite sfruttando un meccanismo completamente diverso: invece di competere con l'ATP nel sito catalitico intracellulare, l'anticorpo si lega alla porzione extracellulare del recettore, inibendo l'attivazione senza essere influenzato dalle alterazioni del sito attivo (*Guo et al., 2021*). Ciò gli consente di colpire selettivamente anche le cellule con EGFR ex20ins, ottenendo in questo sottogruppo risposte cliniche significative dove i TKI convenzionali falliscono. Un altro aspetto è la capacità di affrontare la resistenza acquisita ai TKI. Ad esempio, osimertinib (TKI di terza generazione) è efficace nel superare la mutazione T790M, ma col tempo emergono altri meccanismi di resistenza, tra cui la mutazione C797S sul EGFR (che impedisce il legame di osimertinib) o l'iperattivazione della via di MET (amplificazioni o mutazioni di MET) (*Cho, Kim, et al., 2023a*). Amivantamab, in quanto anticorpo bispecifico, mantiene attività in presenza di C797S (poiché, come detto, non richiede il legame al sito mutato) e contemporaneamente neutralizza MET, contrastando le vie di fuga più comuni dopo i TKI. In termini di spettro di tossicità, i TKI e amivantamab condividono alcuni effetti on-target dovuti all'inibizione di EGFR (rash cutaneo, diarrea, secchezza cutanea), ma differiscono per altri aspetti: i TKI, essendo molecole piccole somministrate per via orale quotidianamente, possono causare effetti off-target sistemici. Ad esempio, alcuni TKI di seconda generazione causano più diarrea e stomatiti per inibizione di EGFR nell'intestino, mentre osimertinib può dare tossicità ematologica o cardiaca come prolungamento del QT, benché raramente (*Liao et al., n.d.; Mei et al., 2025*). Amivantamab, essendo un anticorpo, non attraversa facilmente la barriera ematoencefalica, per cui in monoterapia potrebbe avere un'attività limitata sulle metastasi cerebrali rispetto a TKI come osimertinib che penetrano nel SNC. D'altro canto, l'anticorpo non interagisce con enzimi epatici né trasportatori, evitando le interazioni farmacologiche tipiche dei TKI orali. Un punto di differenza pratico è la modalità di somministrazione: i TKI sono farmaci orali giornalieri, comodi per il paziente, mentre amivantamab richiede infusioni periodiche in ospedale. Tuttavia, l'anticorpo ha il vantaggio di una lunga emivita che consente somministrazioni quindicinali dopo la fase iniziale, e una bassa incidenza di sviluppare resistenza farmacologica mediata da

mutazioni dell'EGFR, dato che colpisce l'EGFR esternamente. In sintesi, rispetto ai TKI convenzionali, amivantamab rappresenta un cambio di paradigma: colpisce EGFR da fuori e contemporaneamente MET, reclutando il sistema immunitario, il che gli permette di colmare un gap terapeutico (EGFR esone 20 e post-osimertinib) a prezzo di una diversa tossicità gestibile (infusionale e cutanea).

Confronto con anticorpi monoclonali anti-EGFR precedenti

Prima di amivantamab, altri anticorpi monoclonali diretti contro EGFR sono stati sviluppati, tra cui cetuximab e panitumumab, impiegati principalmente nel carcinoma colon-retto e testa-collo, e necitumumab, approvato nel NSCLC squamoso avanzato). Cetuximab è un anticorpo monospecifico IgG1 chimerico (murino-umano) che si lega al dominio extracellulare di EGFR, bloccando il legame dei ligandi. Panitumumab è un IgG2 completamente umano anti-EGFR, mentre necitumumab è un IgG1 completamente umano anti-EGFR. Nel contesto del NSCLC, tuttavia, gli anticorpi anti-EGFR monospecifici non hanno mostrato un beneficio clinico paragonabile a quello osservato nei tumori del colon o della testa-collo. Studi clinici con cetuximab in NSCLC non hanno evidenziato miglioramenti sostanziali in monoterapia, e solo una modesta efficacia aggiuntiva quando combinato alla chemoterapia, a fronte di una tossicità non trascurabile (rash cutanei severi, reazioni infusionali e ipomagnesemia) *(Hasegawa et al., 2019*). Necitumumab, aggiunto alla chemioterapia nel NSCLC squamoso metastatico, ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza globale modesto ma accompagnato anch'esso da eventi avversi significativi (in particolare un aumento di eventi tromboembolici e reazioni infusionali) che ne hanno limitato l'uso clinico diffuso (*S. Watanabe et al., 2024*). In generale, uno dei problemi degli anticorpi anti-EGFR tradizionali nel NSCLC è che *competono indirettamente* con i TKI. Nei pazienti con mutazioni EGFR sensibilizzanti, i TKI orali sono molto più efficaci e diventano la scelta di prima linea, relegando gli anticorpi ad ambiti ristretti, ad esempio necitumumab è usato solo nel sottotipo squamoso wild-type, dove i TKI non hanno indicazione. Amivantamab, al contrario, si posiziona in un segmento terapeutico privo di concorrenza dei TKI (EGFR ex20ins post-platino, o EGFR mutato dopo resistenza ai TKI) dove gli anticorpi precedenti non erano stati valutati con successo. Dal punto di vista meccanicistico, amivantamab differisce sostanzialmente da cetuximab e farmaci simili in quanto possiede la doppia specificità: questo comporta un *effetto avidità* superiore

sulle cellule tumorali che co-esprimono EGFR e MET (frequente nel NSCLC EGFR-mutato), poiché le due braccia dell'anticorpo possono legare contemporaneamente entrambi i recettori sulla stessa cellula, assicurando un legame più stabile e prolungato (*Guo et al., 2021*). Si ipotizza che tale caratteristica contribuisca anche a ridurre effetti off-target: ad esempio, su cellule normali che esprimono bassi livelli di EGFR o MET singolarmente, un anticorpo bispecifico potrebbe avere meno probabilità di legarsi stabilmente rispetto a una cellula tumorale che sovraesprime entrambi – anche se va notato che amivantamab può legarsi anche monovalentemente a uno dei due bersagli, quindi qualche effetto su tessuti sani con EGFR (pelle, annessi cutanei) è comunque presente, come evidenziato dal rash. Un'altra differenza è che amivantamab è prodotto in forma Fc ingegnerizzata (low-fucose) per massimizzare l'ADCC. Tra gli anticorpi precedenti, solo cetuximab è di isotipo IgG1 capace di ADCC, ma essendo chimerico presenta un rischio maggiore di immunogenicità e reazioni infusive gravi (in alcune regioni, pazienti sviluppavano reazioni anafilattoidi da cetuximab dovute a anticorpi pre-esistenti contro epitopi murini). Amivantamab, essendo completamente umano, ha un rischio minore di reazioni immuno-mediate di ipersensibilità acuta e di sviluppo di anticorpi anti-farmaco, come confermato dai bassissimi tassi di ADA osservati (~1%) (*Amivantamab-Vmjw*, n.d.). In sintesi, amivantamab rispetto a cetuximab/panitumumab/necitumumab può essere visto come un anticorpo "di seconda generazione" con bersaglio duale: la sua efficacia nel NSCLC mutato EGFR ex20ins appare nettamente superiore a quanto mai ottenuto con un monospecifico anti-EGFR in questo setting, e il suo profilo di sicurezza, pur presentando toxicità di classe (rash), è risultato gestibile con bassa incidenza di eventi gravi correlati al trattamento (*Basse et al., 2022*). Inoltre, la capacità di colpire MET fornisce un vantaggio unico nel prevenire la crescita di cloni resistenti EGFR-indipendenti, cosa che i monospecifici non potevano fare.

Confronto con altre nuove terapie per EGFR Exon 20 e prospettive

Nel panorama attuale, l'unico altro farmaco mirato approvato (fino al 2023) specificamente per NSCLC con mutazione EGFR ex20ins era mobocertinib (TAK-788), un inibitore tirosin-chinasico orale progettato per queste mutazioni (*Markham, 2021; Wang et al., 2022*). Mobocertinib ha ottenuto un'approvazione accelerata FDA nel 2021 sulla base di uno studio che mostrava un tasso di risposta obiettiva attorno al 28% e

una mediana di PFS di circa 7,3 mesi in pazienti pretrattati con platino. Confrontando indirettamente questi dati con quelli di amivantamab, quest'ultimo sembrerebbe avere un'attività antitumorale quantomeno comparabile. Anche il profilo di tollerabilità differisce. Mobocertinib, come molti TKI EGFR, provoca frequentemente diarrea (tutti i gradi ~90%, gravi ~20%), rash cutaneo e sintomi gastrointestinali, richiedendo spesso riduzioni di dose. Amivantamab invece dà reazioni infusionali al primo ciclo e tossicità cutanee, ma raramente diarrea severa o altre manifestazioni sistemiche non dermatologiche. Un fatto recente di rilievo è che il produttore di mobocertinib (Takeda) ha annunciato nel 2023 il ritiro volontario del farmaco dal mercato statunitense, a seguito dei risultati negativi di uno studio di conferma di Fase III che non ha dimostrato un vantaggio significativo in prima linea rispetto alla chemioterapia (*FDA and Takeda to Withdraw Mobocertinib for EGFR Exon20+ NSCLC*, 2023). Questo evento sottolinea ulteriormente la complessità nel colpire EGFR ex20ins con i TKI e aumenta l'importanza di alternative come amivantamab. Quest'ultimo, infatti, sta espandendo il proprio ruolo terapeutico: oltre all'indicazione già approvata nel post-platinum EGFR ex20ins, sono in corso studi clinici per valutare amivantamab in combinazione con altri agenti in prime linee. Ad esempio, il trial PAPILLON ha investigato amivantamab associato a chemoterapia (carboplatino-pemetrexed) nel NSCLC EGFR ex20ins non trattato, mostrando risultati promettenti con miglioramento della PFS rispetto alla sola chemoterapia (*Zhou et al., 2023*). Un'altra strategia è l'abbinamento di amivantamab con un TKI EGFR di terza generazione (lazertinib): lo studio CHRYSALIS ha riportato tassi di risposta incoraggianti, specialmente nei tumori con alterazioni di EGFR/MET o alta espressione di EGFR/MET, suggerendo una forte sinergia tra i due farmaci (*Besse et al., 2023; Cho, Kim, et al., 2023a; Shu et al., 2022*). Queste combinazioni puntano a un approccio "a doppio colpo" (inibizione intracellulare + extracellulare) per prevenire resistenze e colpire anche metastasi dell'SNC (grazie alla componente TKI che penetra il cervello). Sebbene tali studi appartengano al campo della sperimentazione clinica, (e saranno discussi nel dettaglio successivamente nella tesi, *4.1 Principali studi clinici*), essi delineano come amivantamab si stia integrando nello scenario terapeutico del NSCLC EGFR-mutato (es. studio CHRYSALIS (Park et al., 2021; Cho, Kim, et al., 2023), PAPILLON (Zhou et al., 2023), MARIPOSA (Cho et al., 2024; Felip et al., 2024)). In conclusione, rispetto agli altri farmaci anti-EGFR, amivantamab si distingue per il suo duplice bersaglio e meccanismo d'azione unico, che gli consente di colmare lacune

lasciate sia dai TKI (mutazioni eson20, resistenze post-osimertinib) sia dagli anticorpi tradizionali, fornendo una nuova opportunità terapeutica per sottogruppi di pazienti precedentemente privi di opzioni target-specifiche efficaci. Le evidenze cliniche finora raccolte ne supportano l'utilizzo mirato in tali contesti, con un rapporto beneficio/rischio favorevole, e ulteriori studi chiariranno se il suo impiego potrà estendersi e magari combinarsi ad altre terapie per migliorare ulteriormente gli esiti nei pazienti con NSCLC "oncogene-addicted" da EGFR.

Tabella 3. Confronto riassuntivo tra amivantamab e le principali strategie anti-EGFR nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Caratteristiche	**Amivantamab**	**TKI anti-EGFR (gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib)**	**Anticorpi monoclonali precedenti (cetuximab, panitumumab, necitumumab)**	**Altre nuove terapie (mobocertinib)**
Bersaglio	EGFR extracellulare + MET (bispecifico)	EGFR intracellulare (sito ATP)	EGFR extracellulare (monospecifici)	EGFR intracellulare (mut. exon20)
Meccanismo	Blocco ligando-recettore, degradazione recettori, attivazione immunitaria (ADCC, ADCP, ecc.)	Inibizione tirosin-chinasica intracellulare	Blocco del legame ligando-recettore	Inibizione tirosin-chinasica mirata exon20
Mutazioni sensibili	EGFR classiche + exon20ins + bypass MET	EGFR classiche (del19, L858R); resistenza con exon20ins e C797S	Limitata efficacia nel NSCLC	EGFR exon20ins
Resistenze superate	Attivo contro C797S e amplificazione MET	Non efficaci su exon20ins; resistenze frequenti (C797S, MET)	Inefficaci nelle resistenze; concorrenza con TKI	Attivo su exon20ins ma resistenze frequenti
Somministrazione	endovena (infusione; ora anche sottocutaneo in studio)	Orale quotidiana	Endovena	Orale quotidiana
Efficacia clinica	Risposte solide in exon20ins e post-TKI	Alti tassi di risposta nelle mutazioni classiche; inefficaci in exon20ins	Benefici limitati e selettivi (squamoso)	Risposte modeste (~28% ORR); attività inferiore ad amivantamab
Tossicità	Rash, IRR, paronichia; gestibili	Rash, diarrea, tossicità GI; QTc prolungato (osimertinib)	Rash severo, ipomagnesemia, trombosi	Diarrea grave, rash, GI frequenti
Limiti principali	Necessità di infusione; attività cerebrale limitata	Inefficaci su exon20ins, resistenze nel tempo	Scarsa efficacia clinica in NSCLC	Ritirato dal mercato USA (2023) per mancanza di beneficio confermato
Vantaggi chiave	Doppio bersaglio EGFR/MET; attivo su exon20ins; recluta il sistema immunitario	Orali e maneggevoli; efficaci nelle mutazioni comuni	Uso limitato ma già approvati in altri tumori	Prima molecola orale specifica per exon20ins

Legenda: EGFR = recettore del fattore di crescita epidermico; MET = recettore tirosin-chinasico della transizione mesenchima-epitelio; TKI = inibitore tirosin-chinasico; EV = endovenosa; SC = sottocutanea; ORR = overall response rate (tasso di risposta obiettiva).

Dati raccolti e sintetizzati da Carey et al., 2006; Mulloy et al., 2007; Naidoo et al., 2015; Sequist et al., 2010; Liao et al., 2025; Mei et al., 2025; Guo et al., 2021; Cho, Kim, et al., 2023a; Hasegawa et al., 2019; S. Watanabe et al., 2024; Amivantamab-Vmjw, n.d.; Basse et al., 2022; Markham, 2021; Wang et al., 2022; FDA and Takeda to Withdraw Mobocertinib for EGFR Exon20+ NSCLC, 2023; Zhou et al., 2023; Besse et al., 2023; Shu et al., 2022.

4. EVIDENZE CLINICHE E IMPIEGO TERAPEUTICO

4.1. Principali studi clinici

Nel percorso di sviluppo di amivantamab, la generazione dell'evidenza è passata in modo ordinato da studi esplorativi a braccio singolo a trial randomizzati e controllati, con un disegno progressivamente più rigoroso e popolazioni sempre meglio definite dal punto di vista molecolare. Il programma clinico ha seguito due assi principali: da un lato il sottogruppo di NSCLC con inserzioni dell'esone 20 di EGFR, storicamente refrattario ai TKI convenzionali; dall'altro i tumori con mutazioni "classiche" (del19/L858R) in cui l'anticorpo è stato combinato con un EGFR-TKI di terza generazione, e, in parallelo, coorti con alterazioni di MET. In questo contesto, gli endpoint di efficacia, tasso di risposta obiettiva, durata della risposta, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale, sono stati affiancati da obiettivi metodologici chiave, come la conferma del beneficio nei trial di fase III, la coerenza tra setting sperimentali e pratica clinica, e la valutazione di sottogruppi critici (per esempio pazienti pretrattati con platino o con progressione dopo osimertinib, e casi con interessamento del sistema nervoso centrale). Un'attenzione crescente è stata inoltre rivolta agli esiti riferiti dai pazienti, oltre che agli aspetti di somministrazione, compresa la transizione dalla formulazione endovenosa a quella sottocutanea, per misurare non solo l'efficacia ma anche la fruibilità del trattamento. Due studi di fase I presentano dati di efficacia e sicurezza provenienti da due diverse coorti dello studio CHRYSALIS. Altri tre studi, di fase III e con disegno randomizzato, riportano i risultati di tre trial distinti: PAPILLON, MARIPOSA-2 e PALOMA-3.

In questo contesto, i singoli studi che seguono delineano in modo complementare dove, quando e con quali alleati terapeutici amivantamab esprime al meglio il proprio potenziale.

Studio CHRYSALIS

Nell'ambito del programma di sviluppo clinico di amivantamab, particolare rilievo rivestono due trial di fase I che fanno parte dello studio CHRYSALIS. Ciascuno di essi

ha esplorato popolazioni di pazienti differenti, fornendo dati preliminari ma significativi in termini di efficacia e sicurezza, e ponendo le basi per le successive fasi di sperimentazione. Le due coorti dello studio CHRYSALIS di fase I comprendevano pazienti con NSCLC che hanno ricevuto amivantamab in monoterapia dopo chemioterapia, oppure amivantamab in combinazione con 240 mg di lazertinib per via orale, in caso di recidiva dopo trattamento con TKI in monoterapia ma senza precedente chemioterapia. In entrambi gli studi, amivantamab è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 1.050 mg, o 1.400 mg nei pazienti con peso corporeo ≥80 kg.

Studio 1 – CHRYSALIS, coorte EGFR exon 20 insertion post-platino (*Park et al., 2021*): nello studio di fase I CHRYSALIS, condotto in aperto con disegno di escalation ed espansione di dose, 81 pazienti pretrattati con chemioterapia a base di platino hanno ricevuto amivantamab. Il tasso di risposta obiettiva è stato del 40%, con tre risposte complete e una durata mediana della risposta di 11,1 mesi. La sopravvivenza libera da progressione mediana è risultata di 8,3 mesi.

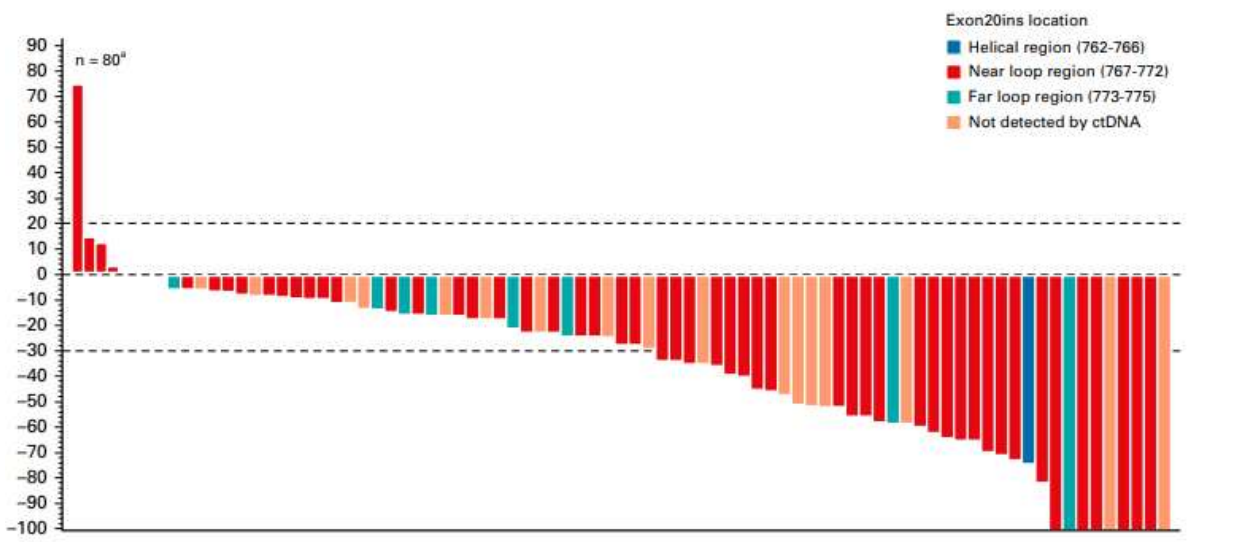


Figura 9. Variazione percentuale massima delle dimensioni delle lesioni target nei pazienti con mutazioni EGFR Exon20ins trattati con amivantamab (81 in totale, tranne 1 che ha interrotto prima della valutazione). Ogni barra rappresenta un paziente; valori negativi indicano riduzione tumorale, valori positivi indicano progressione. I colori distinguono la sede della mutazione Ex20ins. (Park et al., 2021)

Gli eventi avversi più frequenti sono stati rash cutaneo (86%), reazioni correlate all'infusione (66%) e paronichia (45%); eventi di grado 3-4 sono risultati relativamente rari. Il trattamento ha dimostrato un profilo di tollerabilità accettabile e un'attività antitumorale robusta e duratura in questa popolazione difficile da trattare.

Studio 2 – CHRYSALIS, coorte E (amivantamab + lazertinib post-osimertinib) (*Cho, Kim, et al., 2023*): nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule EGFR-mutato che progrediscono dopo un inibitore tirosin-chinasico di terza generazione (es. osimertinib) e non hanno ricevuto chemioterapia, non esistono attualmente terapie mirate approvate. La coorte E dello studio di fase I CHRYSALIS ha valutato la combinazione di amivantamab con lazertinib, un TKI di terza generazione, ipotizzando un potenziamento dell'attività antitumorale grazie al doppio blocco extra- e intracellulare di EGFR e MET. Su 45 pazienti arruolati senza selezione per biomarcatori, il tasso di risposta obiettiva è stato del 36%, con una durata mediana della risposta di 9,6 mesi e una sopravvivenza libera da progressione mediana di 4,9 mesi. Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello dei singoli farmaci, senza nuovi segnali di tossicità rilevanti; eventi avversi di grado ≥3 si sono verificati nel 4% dei casi. Analisi esplorative di sequenziamento e immunoistochimica hanno suggerito che un'elevata espressione di EGFR e/o MET potrebbe essere associata a maggior beneficio clinico, ipotesi che richiede conferma in ampi studi prospettici.

CHRYSALIS-2

Coorte di pazienti con NSCLC avanzato con mutazioni EGFR "classiche" (ad es. L858R/del19) o con amplificazione MET, trattati con amivantamab in combinazione con il TKI lazertinib. I primi risultati hanno mostrato un ORR complessivo del 36% e un *clinical benefit rate* del 58% anche in una popolazione fortemente pretrattata (*Besse et al., 2025*).

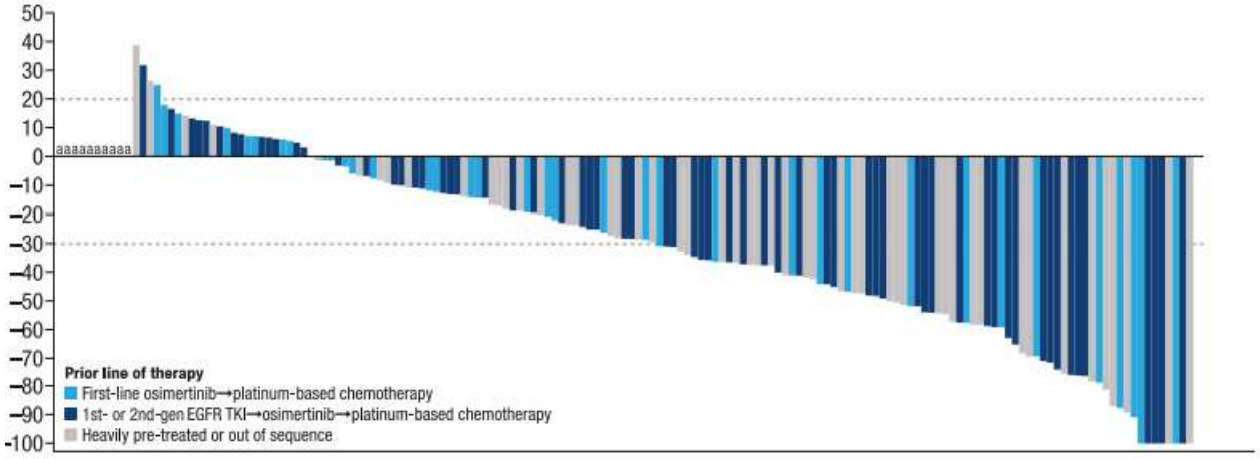


Figura 10. Variazione percentuale massima delle dimensioni delle lesioni target nei pazienti valutabili, stratificata in base alle terapie precedenti, come valutato da BICR. Ogni barra rappresenta un paziente; valori negativi indicano riduzione tumorale, valori positivi indicano progressione. I colori distinguono i diversi gruppi di trattamento precedente (osimertinib in prima linea, sequenza TKI di 1ª/2ª generazione + osimertinib, o pazienti pesantemente pretrattati) (Besse et al., 2025).

Il profilo di sicurezza in combinazione è simile alla monoterapia. Queste evidenze aprono la possibilità di usare amivantamab anche nei pazienti con EGFR-mutazione comune (non solo exon20) o con alterazioni MET, soprattutto dopo fallimento di osimertinib.

PAPILLON

Studio randomizzato (amivantamab + carboplatino + pemetrexed vs solo carboplatino + pemetrexed) in prima linea di pazienti con NSCLC EGFR exon20, che ha coinvolto 308 pazienti affetti da questa specifica alterazione molecolare (Zhou et al., 2023). Nello studio PAPILLON, amivantamab è stato somministrato in prima linea a un dosaggio iniziale più elevato rispetto agli studi CHRYSALIS: 1.400 mg (o 1.750 mg nei pazienti con peso ≥80 kg) una volta a settimana, con incremento a 1.750 mg (o 2.100 mg se ≥80 kg) dopo sette settimane, quindi ogni tre settimane fino a progressione di malattia. Lo studio prevedeva due bracci: uno con pazienti trattati con amivantamab in associazione a chemioterapia e uno con sola chemioterapia. In entrambi i gruppi, la chemioterapia consisteva in carboplatino (5 AUC) per un massimo di quattro cicli e pemetrexed (500 mg/m²) fino a progressione di malattia.

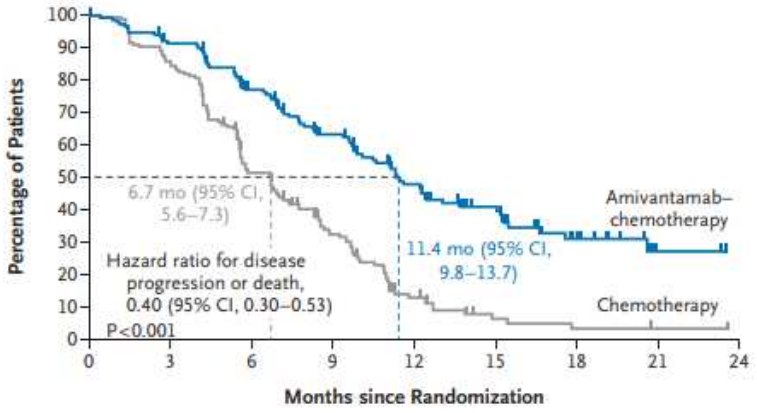


Figura 11. Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti trattati con amivantamab più chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia (Zhou et al., 2023).

La combinazione con amivantamab con chemioterapici ha determinato una PFS mediane superiore (11.4 mesi vs 6.7 mesi). In pratica, il rapporto tra i due bracci favoriva nettamente l'aggiunta dell'anticorpo. L'uso di amivantamab in associazione alla chemioterapia ha quindi dimostrato una maggiore efficacia rispetto al solo regime chemioterapico nello studio di fase III. Nel marzo 2024, la FDA ha concesso una nuova approvazione per amivantamab come trattamento di prima linea, in combinazione con carboplatino e pemetrexed, per pazienti con NSCLC portatori di inserzioni nell'esone 20 del gene EGFR. Questa estensione dell'indicazione si basa sui risultati dello studio PAPILLON (*Papassotiriou et al., 2024*).

NSCLC con alterazioni MET

Sebbene non vi siano approvazioni registrate per amivantamab in MET-altered NSCLC, studi su coorti con MET exon14 skipping hanno riportato tassi di risposta del 33% in pazienti pretrattati e fino al 57% in pazienti naïve al trattamento (*Krebs et al., 2022*). Ciò suggerisce un potenziale vantaggio anche in questo sottogruppo, che tipicamente viene trattato con inibitori di MET (capmatinib, tepotinib).

MARIPOSA

Attualmente sono in corso diversi studi di fase II/III per espandere l'uso di amivantamab: tra questi, lo studio MARIPOSA confronta amivantamab + lazertinib contro osimertinib in prima linea in diversi pazienti con EGFR-mutati (*Cho et al., 2024; Felip et al., 2024*). Nel trial di fase III MARIPOSA, la combinazione di amivantamab e lazertinib ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da progressione rispetto a osimertinib in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato portatori di mutazioni di EGFR (mediana 23,7 mesi contro 16,6 mesi). Nei pazienti che hanno ottenuto una risposta confermata, la durata della risposta è risultata superiore con la combinazione (25,8 mesi contro 16,8 mesi). Un vantaggio analogo è stato osservato nei soggetti con pregressa storia di metastasi cerebrali, con una sopravvivenza libera da progressione mediana di 18,3 mesi rispetto a 13,0 mesi. Un ulteriore avanzamento del trial MARIPOSA ha valutato l'efficacia della combinazione amivantamab–lazertinib rispetto a osimertinib in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, portatori di mutazioni di EGFR ad alto rischio e non precedentemente trattati. In particolare, quest'analisi si è focalizzata su sottogruppi, caratterizzati da mutazioni concomitanti di TP53, presenza di DNA tumorale circolante rilevabile (ctDNA) al basale, metastasi epatiche, o mancata clearance del ctDNA durante il trattamento. Nei pazienti con mutazioni di TP53, la combinazione ha prolungato la sopravvivenza libera da progressione mediana a 18,2 mesi rispetto a 12,9 mesi con osimertinib. Benefici simili sono stati osservati nei pazienti con TP53 wild-type e nei casi con ctDNA basale positivo (20,3 vs 14,8 mesi). Particolarmente rilevante è stato il miglioramento nei pazienti senza clearance del ctDNA al ciclo 3, giorno 1 (16,5 vs 9,1 mesi), e in quelli con metastasi epatiche al basale (18,2 vs 11,0 mesi).

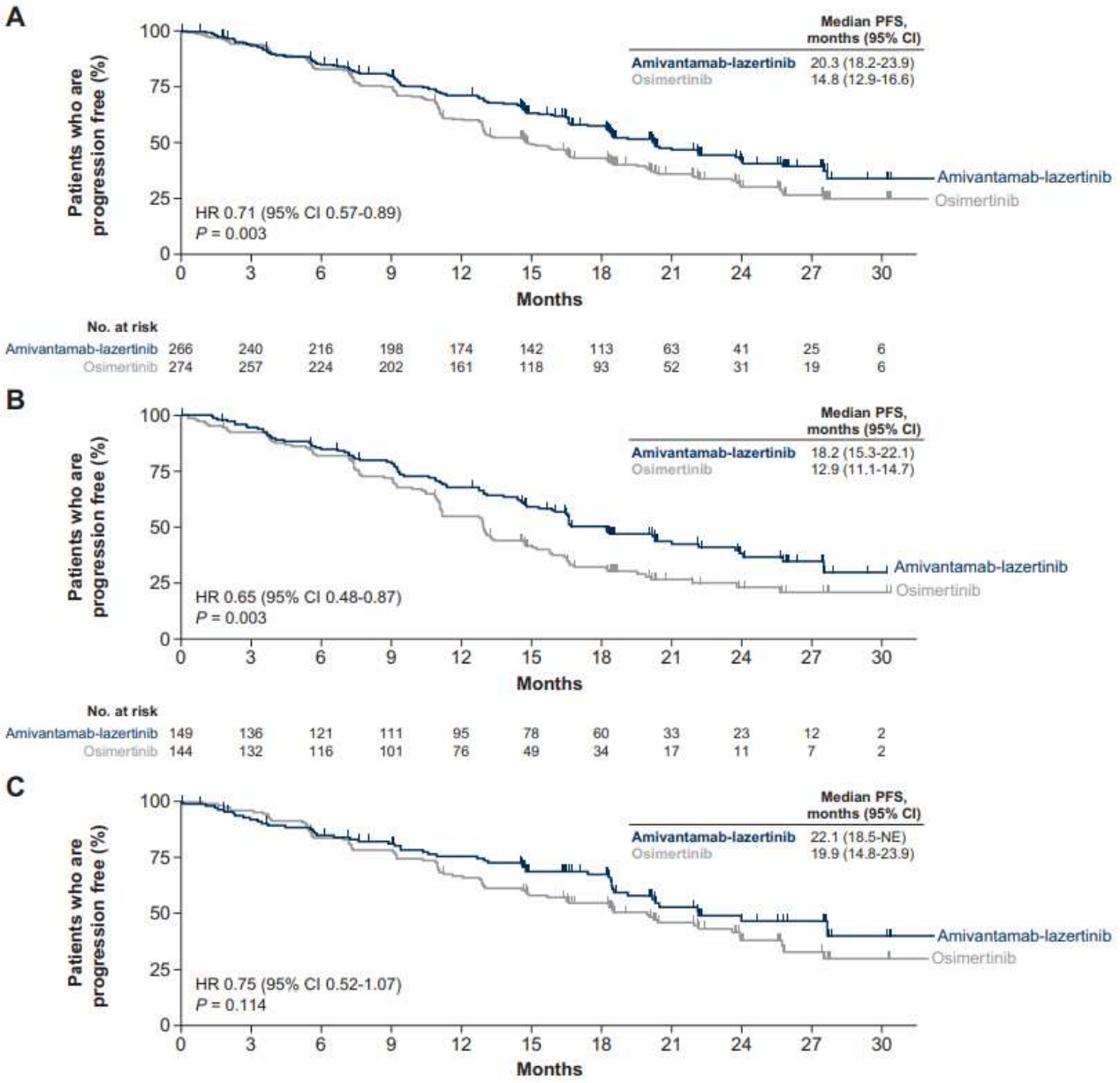


Figura 12. Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei sottogruppi di pazienti definiti dall'analisi NGS. (A) Pazienti con ctDNA basale rilevabile, (B) pazienti con co-mutazioni di TP53 e pazienti con TP53 wild-type (Felip et al., 2024).

In tutti i sottogruppi esaminati, i risultati hanno confermato un vantaggio clinicamente e statisticamente significativo della combinazione, suggerendone il ruolo come nuovo standard di cura per questa popolazione ad alto rischio.

MARIPOSA -2

Un ulteriore studio, MARIPOSA-2, valuta la triplice combinazione (lazertinib + amivantamab + chemioterapia) contro chemioterapia in pazienti che hanno fallito lazertinib (*Passaro et al., 2024*). MARIPOSA-2 che ha confrontato chemioterapia da sola con due regimi contenenti amivantamab (amivantamab + chemioterapia e amivantamab + lazertinib + chemioterapia) in pazienti con NSCLC avanzato EGFR-mutato dopo fallimento di un EGFR-TKI, entrambe le combinazioni hanno mostrato un prolungamento significativo della PFS rispetto alla sola chemioterapia. Nel trial MARIPOSA-2, è stato utilizzato lo stesso schema posologico di amivantamab e chemioterapia impiegato nello studio PAPILLON, ma su pazienti che erano andati incontro a progressione durante o dopo trattamento con osimertinib somministrato in prima linea o in seguito a recidiva. Questo studio prevedeva tre bracci: il primo con amivantamab in combinazione con 240 mg di lazertinib e chemioterapia, il secondo con amivantamab e chemioterapia, e il terzo con sola chemioterapia. Gli eventi avversi prevalenti erano di tipo ematologico e correlati a EGFR/MET; il regime senza lazertinib ha mostrato minori tossicità ematologiche rispetto alla tripla combinazione

PALOMA-3

Nel trial PALOMA-3, sono stati arruolati due gruppi di pazienti che avevano avuto progressione di malattia durante o dopo trattamento con TKI e chemioterapia, trattati con amivantamab in combinazione con 240 mg di lazertinib. La differenza tra i due gruppi riguardava la via di somministrazione di amivantamab: sottocutanea (SC) in un braccio e endovenosa (IV) nell'altro. Nel gruppo SC, il farmaco è stato somministrato alla dose di 1.600 mg (o 2.240 mg se ≥80 kg), mentre nel gruppo IV la dose era inferiore, pari a 1.050 mg (o 1.400 mg se ≥80 kg) (*Leighl et al., 2024*). La somministrazione sottocutanea della combinazione amivantamab e lazertinib ha dimostrato di non essere inferiore alla stessa combinazione somministrata per via endovenosa, mantenendo un profilo di sicurezza sovrapponibile, con una riduzione delle reazioni correlate all'infusione, una maggiore praticità per il paziente e un prolungamento della sopravvivenza.

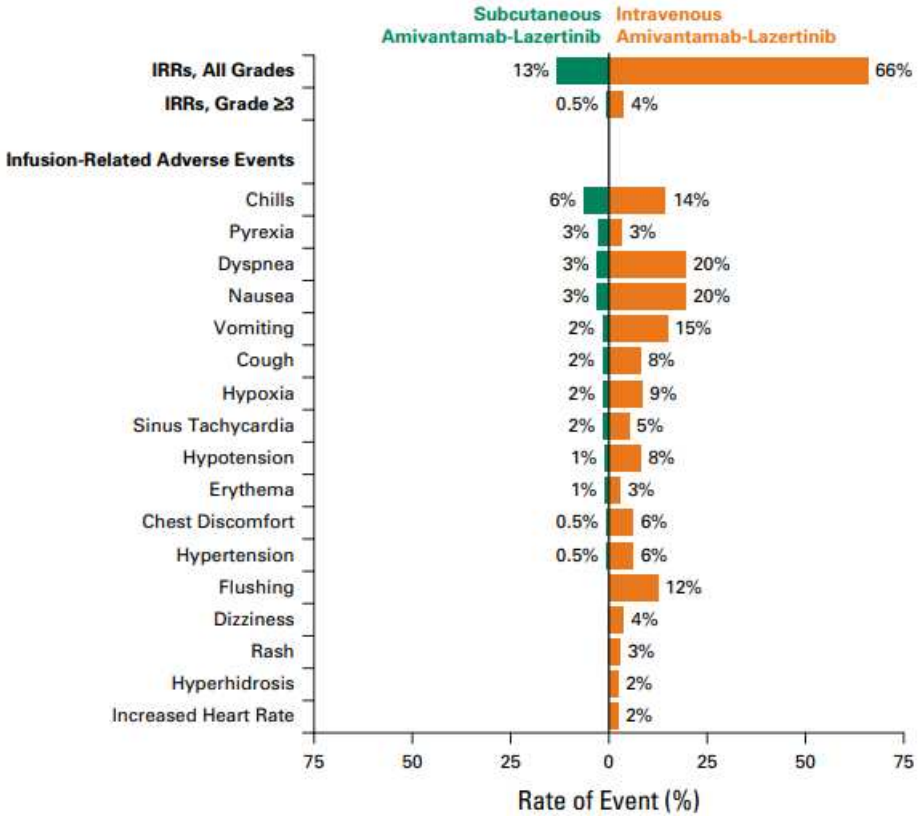


Figura 13. Frequenza delle reazioni correlate all'infusione (IRR, infusion-related reactions) e degli eventi avversi correlati all'infusione nei pazienti trattati con amivantamab-lazertinib. La via sottocutanea ha mostrato una riduzione significativa delle IRR rispetto alla somministrazione endovenosa (13% vs 66% per tutti i gradi; 0,5% vs 4% per ≥grado 3). Anche i singoli eventi (dispnea, nausea, vomito, brividi, flushing, ecc.) si sono verificati meno frequentemente con la formulazione sottocutanea (Leighl et al., 2024).

Altri studi clinici

Analisi su registri clinici hanno confermato risposte simili (~37–40% ORR) in contesti reali di NSCLC EGFR exon20ins trattati con amivantamab, mostrando inoltre un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione rispetto a pazienti di controllo trattati con chemioterapia o TKI non specifici (*Minchom et al., 2022*).

4.2. Indicazioni approvate e in studio

L'evoluzione regolatoria di amivantamab rispecchia fedelmente la maturazione dell'evidenza clinica: alle iniziali autorizzazioni accelerate, fondate su risultati convincenti in popolazioni con bisogni medici insoddisfatti, sono seguite approvazioni "piene" trainate da studi randomizzati di conferma e da estensioni d'etichetta in nuove linee e combinazioni. Il quadro, tuttavia, non è uniforme tra le giurisdizioni: Stati Uniti, Unione Europea e altri paesi hanno talora tempi e perimetri d'indicazione differenti, anche in relazione agli esiti delle valutazioni di tecnologia sanitaria e alla disponibilità di companion diagnostics per la selezione dei pazienti. In linea generale, le approvazioni convergono su tre pilastri: l'impiego nel NSCLC con EGFR exon20ins (in monoterapia o in combinazione con chemioterapia, a seconda della linea), l'uso in prima linea nei tumori con mutazioni "classiche" di EGFR in combinazione con un TKI, e, più recentemente, l'attenzione agli aspetti di somministrazione, con la possibilità di formulazioni sottocutanee laddove recepite. Le linee guida internazionali hanno progressivamente incorporato queste evidenze, posizionando amivantamab come opzione mirata in setting specifici e suggerendo percorsi diagnostico-terapeutici che integrano biologia del tumore, storia terapeutica e preferenze del paziente. Le sezioni che seguono dettagliano, per area geografica, stato dell'arte e gli sviluppi futuri, evidenziando le differenze operative che possono incontrarsi nella pratica clinica quotidiana.

Stati Uniti (FDA)

Nel maggio 2021 l'FDA ha concesso un'approvazione accelerata per amivantamab in monoterapia in pazienti con NSCLC avanzato con mutazioni EGFR exon20 ins dopo chemioterapia al platino (*FDA, 2021; Johnson&Johnson, 2021*). Successivamente, nel marzo 2024 è stata approvata la sua combinazione con carboplatino e pemetrexed come trattamento di prima linea per i pazienti EGFR exon20mutati avanzati. Contestualmente l'FDA ha concesso l'approvazione «regolare» anche per l'uso in monoterapia post-chemioterapia (indicazione già coperta dalla precedente approvazione accelerata). In pratica, Rybrevant è ora approvato negli USA sia come monoterapia in seconda linea che in associazione alla chemioterapia in prima linea per EGFR exon20.

Unione Europea (EMA)

L'EMA ha autorizzato l'impiego di Rybrevant per il carcinoma polmonare avanzato con mutazioni EGFR exon20 ins. L'indicazione prevede l'uso in combinazione con carboplatino + pemetrexed in prima linea (pazienti non trattati precedentemente) oppure in monoterapia nei pazienti con malattia precedentemente trattata con chemioterapia (*Rybrevant | European Medicines Agency (EMA)*, 2021). Inoltre, il riassunto delle caratteristiche del prodotto europeo include anche l'uso in combinazione con lazertinib per il trattamento in prima linea di pazienti con mutazioni sensibili di EGFR (es. del19 o L858R). Quest'ultima estensione è relativamente innovativa in Europa: Rybrevant viene proposto insieme a lazertinib come terapia iniziale alternativa per i pazienti EGFR-mutati "classici", sulla scia dei risultati degli studi MARIPOSA in corso.

Canada e altri paesi

In Canada, amivantamab ha ricevuto un'autorizzazione condizionale (NOCc) nel 2022 per l'uso come monoterapia in NSCLC EGFR exon20 post-chemioterapia (*"Clinical Review," 2023*). Inoltre, con Project Orbis l'approvazione americana è stata valutata in contemporanea da agenzie di altri paesi (Brasile, Giappone, Australia, Canada), indicando un interesse globale crescente.

In sintesi, amivantamab è ora integrato nelle linee guida internazionali come opzione di trattamento mirato specifica per i pazienti con NSCLC portatori di mutazioni EGFR exon20 ins, un sottogruppo precedentemente privo di terapie mirate efficaci. Inoltre, grazie ai risultati promettenti delle combinazioni, si ipotizza un'estensione delle indicazioni ad altre mutazioni EGFR e ad alterazioni di MET.

4.3. Sicurezza e tollerabilità

Nel complesso, il profilo di tollerabilità di amivantamab riflette quello degli anticorpi monoclonali anti-recettori: alcuni effetti collaterali sono comuni ma gestibili, e la maggior parte dei pazienti riesce a proseguire il trattamento con adeguato supporto (*Brazel et al., 2025; FDA, 2021; Rybrevant | European Medicines Agency (EMA), 2021*). Gli eventi avversi più frequenti registrati negli studi clinici comprendono:

Reazioni da infusione: sono molto comuni (fino al 60–65% dei pazienti), soprattutto

durante le prime dosi. Queste si manifestano con sintomi tipo brividi, febbre, rash, ipotensione o dispnea. Per minimizzarle è raccomandato un pretrattamento con antistaminici, antipiretici e corticosteroidi prima delle prime infusioni. Dopo le prime somministrazioni, le reazioni si attenuano notevolmente.

Tossicità cutanea e mucosale: l'incidenza di rash cutanei (acneiforme) è elevata (nei trial compresa tra 40% e oltre 70%, fino al 78% in combinazione con lazertinib). Altri effetti dermatologici frequenti includono paronichia/onicodistrofia (circa 40–50% dei pazienti), stomatite/mucosite orale (30–40%) e prurito (20–30%). Queste tossicità sono generalmente di grado lieve-moderato (G1-2) e gestibili con creme emollienti, antibiotici topici o riduzioni di dose se necessario.

Altri effetti: fra gli altri eventi ≥20% sono stati segnalati affaticamento, edema periferico, nausea, diarrea e altri sintomi gastrointestinali o sistemici. Anche questi tendono ad essere di grado lieve. Nei pazienti in terapia combinata (amivantamab + lazertinib) è stato osservato un leggero aumento del rischio di tromboembolie venose; infatti, il foglietto illustrativo europeo raccomanda profilassi anticoagulante in concomitanza di lazertinib per ridurre tale rischio.

Tossicità gravi: gli eventi avversi di grado ≥3 con amivantamab sono rari (<10% dei pazienti nei principali studi). Fra questi, le forme più significative riportate sono stato di ipossiemia, polmonite interstiziale e reazioni allergiche gravi; pertanto, è importante monitorare la funzione polmonare e sospendere il farmaco in caso di sospetta polmonite da farmaco. Va infine citato un rischio potenziale di reazioni immunitarie tardive (come poliartralgie), segnalato in circa il 5–10% dei casi, che richiede qualche cautela.

In generale, il profilo di sicurezza di amivantamab è considerato accettabile e coerente con la sua classe farmacologica. L'ampia esperienza clinica e i requisiti di premedicazione (antistaminici, steroidi) sono in grado di minimizzare la maggior parte degli eventi da infusione, mentre la dermatite e la stomatite possono essere mitigate con cure di supporto. La più nota complicanza ematologica è la tromboembolia (rischio più alto con il trattamento combinato con lazertinib), per cui è raccomandato l'uso di anticoagulanti nei regimi combinati.

5. PROSPETTIVE FUTURE

5.1. Sviluppi in corso e combinazioni terapeutiche

Negli ultimi anni, il percorso di sviluppo di amivantamab si è progressivamente spostato da un impiego mirato in sottogruppi specifici di carcinoma polmonare non a piccole cellule verso strategie terapeutiche più articolate, basate su combinazioni razionali e sull'ottimizzazione delle modalità di somministrazione. L'obiettivo di queste ricerche è duplice: da un lato potenziare l'efficacia, sfruttando meccanismi d'azione complementari che possano ampliare la profondità e la durata della risposta; dall'altro, migliorare la tollerabilità e la praticità del trattamento, rendendolo più sostenibile nel lungo periodo per i pazienti e per i sistemi sanitari.

Il razionale delle combinazioni parte dall'osservazione che la sola inibizione extracellulare di EGFR e MET, sebbene efficace in numerosi contesti, può essere ulteriormente rafforzata quando associata a terapie in grado di colpire il recettore dall'interno o di agire su vie di segnalazione parallele. Parallelamente, la transizione da una somministrazione esclusivamente endovenosa a formulazioni sottocutanee mira a ridurre gli oneri legati alle infusioni e a migliorare l'esperienza complessiva del paziente, senza compromettere l'esposizione farmacologica o l'efficacia clinica. In questo scenario, le attuali linee di ricerca includono combinazioni con inibitori tirosin-chinasici di EGFR, schemi integrati con chemioterapia, strategie che coinvolgono agenti antiangiogenici o immunoterapici, e valutazioni in tumori con alterazioni di MET. Attualmente, nel 2025, sono registrati su ClinicalTrials.gov 18 studi clinici che valutano il ruolo di amivantamab nel trattamento del NSCLC e non solo in diverse combinazioni e confronti (*Home | ClinicalTrials.Gov*). È quindi prevedibile che in futuro saranno disponibili ulteriori evidenze, con l'auspicio di poter formulare conclusioni più solide e favorire l'integrazione di questo nuovo farmaco nella pratica clinica quotidiana per i pazienti con NSCLC portatori di mutazioni di EGFR. Molte ricerche attuali, come riportato di seguito, mirano a sfruttare sinergie tra amivantamab e altri agenti antitumorali.

Combinazione con TKI di EGFR: Gli studi MARIPOSA e CHRYSALIS-2 stanno valutando amivantamab con il TKI lazertinib in pazienti con mutazioni sensibili di EGFR in prima linea o dopo chemioterapia ed in particolari sottogruppi caratterizzati da diversa

origine geografica. Questa doppia terapia “extracellulare + intracellulare” ha un razionale teorico per migliorare il controllo di malattia e ridurre l’insorgenza di resistenze. Lo studio MARIPOSA, ha recentemente condotto un avanzamento valutando l’effetto del farmaco in pazienti di origine asiatica (Cho et al., 2025). I dati preliminari mostrano che la combinazione di amivantamab e lazertinib utilizzata come trattamento iniziale offre un vantaggio clinicamente rilevante in termini di sopravvivenza libera da progressione rispetto a osimertinib, in linea con i risultati osservati nella popolazione complessiva dello studio. Il profilo di sicurezza era in linea con quello dell’intero studio, sostenendo il posizionamento di amivantamab + lazertinib come nuovo standard di cura di prima linea nei pazienti asiatici con NSCLC avanzato e mutazioni comuni di EGFR.

Uso in prima linea con chemioterapia: Il protocollo PAPILLON positivo ha già fatto approvare l’associazione amivantamab + platino/pemetrexed come nuovo standard di cura per EGFR exon20 in prima linea, integrando così le opzioni terapeutiche classiche (Petrini & Giaccone, 2022).

Formulazione sottocutanea: Per migliorare la qualità di vita dei pazienti, sono in sperimentazione formulazioni sottocutanee (studi PALOMA 1/2/3). Preliminarmente, la somministrazione sottocutanea ha mostrato una drastica riduzione delle reazioni da infusione, pur mantenendo livelli plasmatici adeguati di farmaco (*Leighl et al., 2024*).

Associazione con cortisonico: Lo studio di fase II SKIPPirr ha valutato strategie per ridurre le reazioni correlate all’infusione (IRR) in pazienti con NSCLC avanzato e mutazione di EGFR (delezione dell’esone 19 o mutazione L858R) già trattati con osimertinib e chemioterapia a base di platino *(Spira et al., 2025)*. I partecipanti hanno ricevuto amivantamab endovena in combinazione con lazertinib orale. Tra i diversi approcci profilattici esaminati, il regime con desametasone orale 8 mg due volte al giorno nei due giorni precedenti e il giorno dell’infusione ha mostrato la riduzione più marcata delle IRR, abbassandone l’incidenza al 22,5% rispetto al tasso storico del 67%. Gli eventi osservati erano per lo più di grado lieve o moderato, con un solo caso grave, e il profilo di sicurezza ed efficacia della combinazione è risultato coerente con quanto già riportato in studi precedenti. Questi risultati indicano che la profilassi con desametasone ad alto dosaggio rappresenta una misura efficace e facilmente applicabile nella pratica clinica.

5.2. Sfide attuali e potenziali biomarcatori

Nonostante i risultati incoraggianti, l'impiego di amivantamab solleva ancora interrogativi che riguardano la selezione dei pazienti, l'emergere di resistenze, i fattori che modulano efficacia e tossicità, e infine gli aspetti pratici di somministrazione. Per quanto concerne la selezione, oggi il criterio più affidabile resta la presenza di alterazioni del pathway EGFR/MET, in particolare le inserzioni dell'esone 20 di EGFR, per cui il farmaco ha ottenuto le prime approvazioni. Tuttavia, servono ulteriori marker predittivi di risposta. Parallelamente, infatti, sta crescendo l'interesse per biomarcatori capaci di identificare tumori che dipendono dal segnale attivato dai ligandi, anche in assenza di mutazioni. In quest'ottica, studi preclinici hanno evidenziato che livelli elevati di amfiregulina (AREG), un ligando endogeno di EGFR, si associano a maggiore sensibilità ad amivantamab in modelli EGFR wild type: il blocco del legame ligando-recettore sembra qui il principale determinante dell'efficacia, suggerendo la possibilità di valutare AREG come biomarcatore predittivo per estendere l'uso del farmaco oltre lo scenario mutazionale classico (*Rivera-Soto et al., 2024*).

Il secondo nodo riguarda le resistenze, che, come per ogni terapia mirata, possono essere presenti fin dall'inizio (primarie) o comparire nel tempo (acquisite). Nel caso di una doppia inibizione EGFR/MET, le vie di fuga non sono ancora del tutto chiarite. La natura multimodale di amivantamab (blocco del ligando, internalizzazione e "spoliazione" recettoriale, reclutamento dell'immunità effettrice) può ritardare la selezione di cloni resistenti, ma non la esclude. Per questo, al momento della progressione è fondamentale integrare il profilo biologico mediante analisi molecolari su tessuto o DNA circolante, così da mappare i pattern di escape e orientare strategie di recupero e combinazioni razionali (ad esempio con TKI di terza generazione) (*Brazel & Nagasaka, 2023*).

Sul piano dei fattori che modulano efficacia e tossicità, è plausibile che una quota della variabilità interindividuale dipenda anche da differenze genetiche nei recettori Fcγ, che regolano l'ADCC. Polimorfismi di FcγRIIa/FcγRIIIa sono già stati collegati alla risposta clinica con altri anticorpi oncologici e, per analogia, potrebbero contribuire anche nel caso di amivantamab. Le evidenze specifiche, tuttavia, sono ancora limitate e richiedono conferme prospettiche (*https://www.onclive.com*, *2023*). Con ricadute più immediate sulla pratica clinica sono i segnali emersi dall'analisi di biomarcatori nel setting post-osimertinib con la combinazione amivantamab+lazertinib: nelle coorti di CHRYSALIS-2,

i tumori MET-positivi per immunoistochimica hanno mostrato tassi di risposta obiettiva sensibilmente superiori ai MET-negativi (circa 61% contro 14%), e un'analisi esploratoria nei casi "double-positive" EGFR/MET ha riportato ORR prossimi al 90%. In attesa di validazioni definitive, questi dati sostengono l'uso della IHC di EGFR/MET come strumento pragmatico di stratificazione (*Besse et al., 2023*).

Infine, pesano gli aspetti di convenienza e accessibilità. La formulazione endovenosa implica infusioni lunghe, soprattutto al primo ciclo, e una gestione attenta delle infusion-related reactions (IRR), che sono frequenti alla prima somministrazione e richiedono premedicazione, monitoraggio e personale formato: elementi che possono diventare un ostacolo in contesti con risorse limitate (FDA, 2025). In questo scenario, la formulazione sottocutanea (co-formulata con ialuronidasi ricombinante) rappresenta un'evoluzione interessante: nello studio di fase III PALOMA-3, la via SC in combinazione con lazertinib ha dimostrato farmacocinetica ed efficacia non inferiori all'infusione EV, con netta riduzione delle IRR e, soprattutto, tempi di somministrazione drasticamente ridotti (mediana ~4,8 minuti alla prima dose SC contro ~5 ore alla prima EV), con un impatto positivo anche sulla percezione di comodità da parte dei pazienti (Leighl et al., 2024).

Guardando al futuro, le linee di lavoro più promettenti puntano a combinazioni più raffinate (con TKI EGFR, chemioterapia o, selettivamente, immunoterapia), alla definizione di biomarcatori predittivi e all'ottimizzazione delle formulazioni. L'obiettivo è duplice: migliorare l'efficacia complessiva e, insieme, ridurre gli attuali limiti pratici (infusioni lunghe, reazioni acute), rendendo l'intero percorso terapeutico più sostenibile e fruibile.

6. CONCLUSIONI

Amivantamab rappresenta una delle più recenti e rilevanti innovazioni nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con mutazioni di EGFR, in particolare per quelle dell'esone 20, storicamente refrattarie agli inibitori tirosin-chinasici (TKI) di precedente generazione. La sua natura di anticorpo bispecifico EGFR-MET, capace di combinare il blocco recettoriale con l'attivazione della citotossicità cellulo-mediata, conferisce un meccanismo d'azione unico, potenzialmente in grado di superare alcune delle principali limitazioni delle terapie target convenzionali.

Le evidenze cliniche provenienti da studi di fase I, II e III, tra cui CHRYSALIS, PAPILLON, MARIPOSA e le loro estensioni, hanno dimostrato un'efficacia significativa sia in monoterapia che in combinazione con chemioterapia o TKI, con tassi di risposta e di sopravvivenza libera da progressione superiori rispetto agli standard di trattamento precedenti. L'ampliamento delle indicazioni approvate da FDA ed EMA, unitamente ai dati emergenti su formulazioni alternative come la via sottocutanea, riflette il rapido avanzamento di questo agente verso un impiego più esteso nella pratica clinica.

Restano tuttavia sfide rilevanti: l'identificazione di biomarcatori predittivi più accurati per ottimizzare la selezione dei pazienti, la gestione e la prevenzione delle resistenze primarie e acquisite, e la riduzione dell'incidenza di eventi avversi, in particolare delle reazioni all'infusione (IRR), che pur gestibili, possono influire sulla qualità di vita e sull'aderenza terapeutica. Studi recenti, come SKIPPirr, offrono strategie concrete per mitigare tali eventi, suggerendo soluzioni facilmente implementabili.

Il panorama attuale e futuro vede amivantamab non soltanto come trattamento mirato per sottogruppi molecolari ben definiti, ma anche come elemento cardine di combinazioni terapeutiche volte a prolungare il controllo di malattia, ritardare le resistenze e ampliare il beneficio clinico a popolazioni finora prive di opzioni efficaci. Il numero crescente di studi in corso, in diversi setting e combinazioni, lascia intravedere un'evoluzione rapida delle strategie terapeutiche, con l'obiettivo di consolidare amivantamab come parte integrante dello standard of care nei NSCLC EGFR-mutati.

Amivantamab rappresenta indubbiamente un'importante risorsa nel panorama dei trattamenti oncologici mirati, contribuendo alla continua evoluzione della medicina di precisione in oncologia.

BIBLIOGRAFIA

Aldington, S., Harwood, M., Cox, B., Weatherall, M., Beckert, L., Hansell, A., Pritchard, A., Robinson, G., Beasley, R., & Group, on behalf of the C. and R. D. R. (2008). Cannabis use and risk of lung cancer: A case–control study. *European Respiratory Journal*, *31*(2), 280–286. https://doi.org/10.1183/09031936.00065707

Amivantamab-vmjw: Uses, dosing, warnings, adverse events, interactions. Oncology News Central. Retrieved August 12, 2025, from https://www.oncologynewscentral.com/drugs/monograph/181538-321033/amivantamab-vmjw-intravenous

Associazione Italiana Registri Tumori. (2019). *I numeri del cancro in Italia 2019 | Associazione Italiana Registri Tumori*. https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/i-numeri-del-cancro-italia-2019

Basse, C., Chabanol, H., Bonte, P.-E., Fromantin, I., & Girard, N. (2022). Management of cutaneous toxicities under amivantamab (anti MET and anti EGFR bispecific antibody) in patients with metastatic non-small cell lung cancer harboring *EGFR* Exon20ins: Towards a proactive, multidisciplinary approach. *Lung Cancer*, *173*, 116–123. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.09.012

Besse, B., Goto, K., Wang, Y., Lee, S.-H., Marmarelis, M. E., Ohe, Y., Bernabe Caro, R., Kim, D.-W., Lee, J.-S., Cousin, S., Ichihara, E., Li, Y., Paz-Ares, L., Ono, A., Sanborn, R. E., Watanabe, N., de Miguel, M. J., Helissey, C., Shu, C. A., … Cho, B. C. (2025). Amivantamab Plus Lazertinib in Patients With EGFR-Mutant NSCLC After Progression on Osimertinib and Platinum-Based Chemotherapy: Results From CHRYSALIS-2 Cohort A. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, *20*(5), 651–664. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.12.029

Brazel, D., Smith, J., Ou, S.-H. I., & Nagasaka, M. (2025). The User's Guide to Amivantamab. *Targeted Oncology*, *20*(2), 235–245. https://doi.org/10.1007/s11523-025-01128-6

Carey, K. D., Garton, A. J., Romero, M. S., Kahler, J., Thomson, S., Ross, S., Park, F., Haley, J. D., Gibson, N., & Sliwkowski, M. X. (2006). Kinetic Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Somatic Mutant Proteins Shows Increased Sensitivity to the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, Erlotinib. *Cancer*

Research, *66*(16), 8163–8171. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0453

Chapman, A. M., Sun, K. Y., Ruestow, P., Cowan, D. M., & Madl, A. K. (2016). Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer*, *102*, 122–134. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.10.010

Cho, B. C., Kim, D.-W., Spira, A. I., Gomez, J. E., Haura, E. B., Kim, S.-W., Sanborn, R. E., Cho, E. K., Lee, K. H., Minchom, A., Lee, J.-S., Han, J.-Y., Nagasaka, M., Sabari, J. K., Ou, S.-H. I., Lorenzini, P., Bauml, J. M., Curtin, J. C., Roshak, A., … Park, K. (2023a). Amivantamab plus lazertinib in osimertinib-relapsed EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: A phase 1 trial. *Nature Medicine*, *29*(10), 2577–2585. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02554-7

Cho, B. C., Kim, D.-W., Spira, A. I., Gomez, J. E., Haura, E. B., Kim, S.-W., Sanborn, R. E., Cho, E. K., Lee, K. H., Minchom, A., Lee, J.-S., Han, J.-Y., Nagasaka, M., Sabari, J. K., Ou, S.-H. I., Lorenzini, P., Bauml, J. M., Curtin, J. C., Roshak, A., … Park, K. (2023b). Amivantamab plus lazertinib in osimertinib-relapsed EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: A phase 1 trial. *Nature Medicine*, *29*(10), 2577–2585. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02554-7

Cho, B. C., Lu, S., Felip, E., Spira, A. I., Girard, N., Lee, J.-S., Lee, S.-H., Ostapenko, Y., Danchaivijitr, P., Liu, B., Alip, A., Korbenfeld, E., Dias, J. M., Besse, B., Lee, K.-H., Xiong, H., How, S.-H., Cheng, Y., Chang, G.-C., … Hayashi, H. (2024). Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, *391*(16), 1486–1498. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403614

Cho, B. C., Simi, A., Sabari, J., Vijayaraghavan, S., Moores, S., & Spira, A. (2023). Amivantamab, an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Mesenchymal-epithelial Transition Factor (MET) Bispecific Antibody, Designed to Enable Multiple Mechanisms of Action and Broad Clinical Applications. *Clinical Lung Cancer*, *24*(2), 89–97. https://doi.org/10.1016/j.cllc.2022.11.004

Cho, B. C., Lu, S., Felip, E., Spira, A. I., Girard, N., Lee, J.-S., Lee, S.-H., Ostapenko, Y., Danchaivijitr, P., Liu, B., Alip, A., Korbenfeld, E., Dias, J. M., Besse, B., Lee, K.-H., Xiong, H., How, S.-H., Cheng, Y., Chang, G.-C., … Hayashi, H. (2024). Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 391(16), 1486–1498. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403614

Cho, B. C., Lu, S., Felip, E., Spira, A. I., Girard, N., Lee, J.-S., Lee, S.-H., Ostapenko,

Y., Danchaivijitr, P., Liu, B., Alip, A., Korbenfeld, E., Dias, J. M., Besse, B., Lee, K.-H., Xiong, H., How, S.-H., Cheng, Y., Chang, G.-C., … Hayashi, H. (2024). Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 391(16), 1486–1498. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403614

Choi, S. M., Lee, J.-H., Ko, S., Hong, S.-S., & Jin, H.-E. (2024). Mechanism of Action and Pharmacokinetics of Approved Bispecific Antibodies. *Biomolecules & Therapeutics*, *32*(6), 708–722. https://doi.org/10.4062/biomolther.2024.146

Clinical Review. (2023). In *Amivantamab (Rybrevant): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Non–small cell lung cancer [Internet]*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594393/

Daga, A., Ansari, A., Patel, S., Mirza, S., Rawal, R., & Umrania, V. (2015). Current Drugs and Drug Targets in Non-Small Cell Lung Cancer: Limitations and Opportunities. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *16*(10), 4147–4156. https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.10.4147

de Groot, P. M., Wu, C. C., Carter, B. W., & Munden, R. F. (2018). The epidemiology of lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, *7*(3), 220–233. https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06

Doll, R. (2010). Evolution of knowledge of the smoking epidemic. In P. Boyle, N. Gray, J. Henningfield, J. Seffrin, & W. Zatonski (Eds.), *Tobacco: Science, policy and public health* (p. 0). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199566655.003.0001

Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, *17*(6), 1471–1474. https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4

FDA. (2021). *FDA-Approved Drugs*. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm

FDA and Takeda to Withdraw Mobocertinib for EGFR Exon20+ NSCLC. (2023, October 3). Targeted Oncology. https://www.targetedonc.com/view/fda-and-takeda-to-withdraw-mobocertinib-for-egfr-exon20-nsclc

Felip, E., Cho, B. C., Gutiérrez, V., Alip, A., Besse, B., Lu, S., Spira, A. I., Girard, N., Califano, R., Gadgeel, S. M., Yang, J. C.-H., Yamamoto, S., Azuma, K., Kim, Y. J., Lee, K.-H., Danchaivijitr, P., Ferreira, C. G., Cheng, Y., Sendur, M. A. N., … Lee, S.-H. (2024). Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant

advanced NSCLC with biomarkers of high-risk disease: A secondary analysis from MARIPOSA. *Annals of Oncology*, 35(9), 805–816. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.541

Flaherty, C. (2023, July 10). *MET expression may be predictive of responses with amivantamab/lazertinib in post-osimertinib NSCLC*. OncLive. https://www.onclive.com/view/met-expression-may-be-predictive-of-responses-with-amivantamab-lazertinib-in-post-osimertinib-nsclc

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, *136*(5), E359-386. https://doi.org/10.1002/ijc.29210

Flaherty, K. T., Gray, R., Chen, A., Li, S., Patton, D., Hamilton, S. R., Williams, P. M., Mitchell, E. P., Iafrate, A. J., Sklar, J., Harris, L. N., McShane, L. M., Rubinstein, L. V., Sims, D. J., Routbort, M., Coffey, B., Fu, T., Zwiebel, J. A., Little, R. F., … for the NCI-MATCH Team. (2020). The Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH) Trial: Lessons for Genomic Trial Design. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *112*(10), 1021–1029. https://doi.org/10.1093/jnci/djz245

Guo, M. Z., Marrone, K. A., Spira, A., Freeman, K., & Scott, S. C. (2021). Amivantamab: A Potent Novel EGFR/c-MET Bispecific Antibody Therapy for *EGFR*-mutated Non-small Cell Lung Cancer. *1*. https://touchoncology.com/lung-cancer/journal-articles/amivantamab-a-potent-novel-egfr-c-met-bispecific-antibody-therapy-for-egfr-mutated-non-small-cell-lung-cancer/

Harrison, P. T., Vyse, S., & Huang, P. H. (2020). Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 61, 167–179. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.015

Hasegawa, H., Yasuda, H., Hamamoto, J., Masuzawa, K., Tani, T., Nukaga, S., Hirano, T., Kobayashi, K., Manabe, T., Terai, H., Ikemura, S., Kawada, I., Naoki, K., & Soejima, K. (2019). Efficacy of afatinib or osimertinib plus cetuximab combination therapy for non-small-cell lung cancer with *EGFR* exon 20 insertion mutations. *Lung Cancer*, *127*, 146–152. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.11.039

Hendriks, L. E. L., Remon, J., Faivre-Finn, C., Garassino, M. C., Heymach, J. V., Kerr,

K. M., Tan, D. S. W., Veronesi, G., & Reck, M. (2024). Non-small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, *10*(1), 71. https://doi.org/10.1038/s41572-024-00551-9

Horvath, L., & Pircher, A. (2021). ASCO 2020 non-small lung cancer (NSCLC) personal highlights. *Memo*, *14*(1), 66–69. https://doi.org/10.1007/s12254-020-00673-2

John, A., Noronha, V., Singh, A., Menon, N., & Prabhash, K. (2023). Amivantamab: A narrative drug review. *Cancer Research, Statistics, and Treatment*, *6*(2), 261. https://doi.org/10.4103/crst.crst_166_23

Johnson&Johnson. (2021, May 21). *RYBREVANTTM (amivantamab-vmjw) Receives FDA Approval as the First Targeted Treatment for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion Mutations*. JNJ.Com. https://www.jnj.com/media-center/press-releases/rybrevanttm-amivantamab-vmjw-receives-fda-approval-as-the-first-targeted-treatment-for-patients-with-non-small-cell-lung-cancer-with-egfr-exon-20-insertion-mutations

Kazandjian, D., Blumenthal, G. M., Chen, H.-Y., He, K., Patel, M., Justice, R., Keegan, P., & Pazdur, R. (2014). FDA Approval Summary: Crizotinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangements. *The Oncologist*, *19*(10), e5–e11. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0241

Khaddour, K., Jonna, S., Deneka, A., Patel, J. D., Abazeed, M. E., Golemis, E., Borghaei, H., & Boumber, Y. (2021). Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor in EGFR-Mutated Lung Cancer: Current and Emerging Therapies. *Cancers*, 13(13), 3164. https://doi.org/10.3390/cancers13133164

Krebs, M., Spira, A. I., Cho, B. C., Besse, B., Goldman, J. W., Janne, P. A., Ma, Z., Mansfield, A. S., Minchom, A. R., Ou, S.-H. I., Salgia, R., Wang, Z., Llacer Perez, C., Gao, G., Curtin, J. C., Roshak, A., Schnepp, R. W., Thayu, M., Knoblauch, R., & Lee, C. K. (2022). Amivantamab in patients with NSCLC with MET exon 14 skipping mutation: Updated results from the CHRYSALIS study. *Journal of Clinical Oncology*, *40*(16_suppl), 9008–9008. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9008

Kurie, J. M., Lee, J. S., Khuri, F. R., Broxson, A., Yu, R., Hong, W. K., Morice, R. C., Walsh, G. L., Ro, J. Y., & Franklin, W. A. (1998). Autofluorescence Bronchoscopy in the Detection of Squamous Metaplasia and Dysplasia in Current and Former Smokers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *90*(13), 991–995.

https://doi.org/10.1093/jnci/90.13.991
La Madrid, A. M., Campbell, N., Smith, S., Cohn, S. L., & Salgia, R. (2012). Targeting ALK: A promising strategy for the treatment of non-small cell lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and neuroblastoma. *Targeted Oncology*, *7*(3), 199–210. https://doi.org/10.1007/s11523-012-0227-8
Leighl, N. B., Akamatsu, H., Lim, S. M., Cheng, Y., Minchom, A. R., Marmarelis, M. E., Sanborn, R. E., Yang, J. C.-H., Liu, B., John, T., Massutí, B., Spira, A. I., Lee, S.-H., Wang, J., Li, J., Liu, C., Novello, S., Kondo, M., Tamiya, M., Korbenfeld, E., Moskovitz, M., Han, J.-Y., Alexander, M., Joshi, R., Felip, E., Voon, P. J., Danchaivijitr, P., Hsu, P.-C., Silva Melo Cruz, F. J., Wehler, T., Greillier, L., Teixeira, E., Nguyen, D., Sabari, J. K., Qin, A., Kowalski, D., Şendur, M. A. N., Xie, J., Ghosh, D., Alhadab, A., Haddish-Berhane, N., Clemens, P. L., Lorenzini, P., Verheijen, R. B., Gamil, M., Bauml, J. M., Baig, M., & Passaro, A. (2024). Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory epidermal growth factor receptor–mutated non–small cell lung cancer: Primary results from the phase III PALOMA-3 study. *Journal of Clinical Oncology*, 42(30), 3593–3605. https://doi.org/10.1200/JCO.24.00992
Liao, Z., Luo, C., Huang, Y., Jiang, Z., Wei, H., & Wang, Y. (2025). Evaluation of the safety profile of amivantamab based on real-world evidence: A call to vigilance. *Expert Opinion on Drug Safety*, *0*(0), 1–10. https://doi.org/10.1080/14740338.2025.2456167
Lin, Y., Wang, X., & Jin, H. (2014). EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: Mechanisms and strategies. *American Journal of Cancer Research*, *4*(5), 411–435.
Marcus, J. L., Leyden, W. A., Chao, C. R., Horberg, M. A., Klein, D. B., Quesenberry, C. P. J., Towner, W. J., & Silverberg, M. J. (2017). Immunodeficiency, AIDS-related pneumonia, and risk of lung cancer among HIV-infected individuals. *AIDS*, *31*(7), 989. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001434
Markham, A. (2021). Mobocertinib: First Approval. *Drugs*, *81*(17), 2069–2074. https://doi.org/10.1007/s40265-021-01632-9
Matsumoto, K., Umitsu, M., De Silva, D. M., Roy, A., & Bottaro, D. P. (2017). Hepatocyte growth factor/MET in cancer progression and biomarker discovery. *Cancer Science*, *108*(3), 296–307. https://doi.org/10.1111/cas.13156
Meador, C. B., Sequist, L. V., & Piotrowska, Z. (2021). Targeting EGFR Exon 20 Insertions in Non–Small Cell Lung Cancer: Recent Advances and Clinical Updates. *Cancer Discovery*, *11*(9), 2145–2157. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0226

Mei, T., Wang, T., Xu, T., & Zhou, Q. (2025). Comparing the Effectiveness and Safety of First-line Interventions in Patients With Advanced Epidermal Growth Factor Receptor-mutant Non-small Cell Lung Cancer, With Particular Focus on Brain Metastatic Status: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Oncology*, *40*, 103776. https://doi.org/10.1016/j.clon.2025.103776

Minchom, A., Viteri, S., Bazhenova, L., Gadgeel, S. M., Ou, S.-H. I., Trigo, J., Bauml, J. M., Backenroth, D., Bhattacharya, A., Li, T., Mahadevia, P., & Girard, N. (2022). 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*, *168*, 74–82. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.03.005

Moores, S. L., Chiu, M. L., Bushey, B. S., Chevalier, K., Luistro, L., Dorn, K., Brezski, R. J., Haytko, P., Kelly, T., Wu, S.-J., Martin, P. L., Neijssen, J., Parren, P. W. H. I., Schuurman, J., Attar, R. M., Laquerre, S., Lorenzi, M. V., & Anderson, G. M. (2016). A Novel Bispecific Antibody Targeting EGFR and cMet Is Effective against EGFR Inhibitor-Resistant Lung Tumors. *Cancer Research*, *76*(13), 3942–3953. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2833

Mulloy, R., Ferrand, A., Kim, Y., Sordella, R., Bell, D. W., Haber, D. A., Anderson, K. S., & Settleman, J. (2007). Epidermal Growth Factor Receptor Mutants from Human Lung Cancers Exhibit Enhanced Catalytic Activity and Increased Sensitivity to Gefitinib. *Cancer Research*, *67*(5), 2325–2330. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4293

Naidoo, J., Sima, C. S., Rodriguez, K., Busby, N., Nafa, K., Ladanyi, M., Riely, G. J., Kris, M. G., Arcila, M. E., & Yu, H. A. (2015). Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: Clinical outcomes and response to erlotinib. *Cancer*, *121*(18), 3212–3220. https://doi.org/10.1002/cncr.29493

Neijssen, J., Cardoso, R. M. F., Chevalier, K. M., Wiegman, L., Valerius, T., Anderson, G. M., Moores, S. L., Schuurman, J., Parren, P. W. H. I., Strohl, W. R., & Chiu, M. L. (2021). Discovery of amivantamab (JNJ-61186372), a bispecific antibody targeting EGFR and MET. *Journal of Biological Chemistry*, *296*. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100641

Nicholson, A. G., Tsao, M. S., Beasley, M. B., Borczuk, A. C., Brambilla, E., Cooper, W. A., Dacic, S., Jain, D., Kerr, K. M., Lantuejoul, S., Noguchi, M., Papotti, M., Rekhtman, N., Scagliotti, G., van Schil, P., Sholl, L., Yatabe, Y., Yoshida, A., & Travis, W. D. (2022).

The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*, *17*(3), 362–387. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003

Nooreldeen, R., & Bach, H. (2021). Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(16), 8661. https://doi.org/10.3390/ijms22168661

Noronha, V., Choughule, A., Patil, V. M., Joshi, A., Kumar, R., Philip, D. S. J., Banavali, S., Dutt, A., & Prabhash, K. (2017). Epidermal growth factor receptor exon 20 mutation in lung cancer: Types, incidence, clinical features and impact on treatment. *OncoTargets and Therapy*, *10*, 2903–2908. https://doi.org/10.2147/OTT.S133245

Oh, H.-J., Imam-Aliagan, A. B., Kim, Y.-B., Kim, H.-J., Izaguirre, I. A., Sung, C. K., & Yim, H. (2024). Clinical applications of circulating biomarkers in non-small cell lung cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12. https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1449232

Padinharayil, H., Varghese, J., John, M. C., Rajanikant, G. K., Wilson, C. M., Al-Yozbaki, M., Renu, K., Dewanjee, S., Sanyal, R., Dey, A., Mukherjee, A. G., Wanjari, U. R., Gopalakrishnan, A. V., & George, A. (2023). Non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Implications on molecular pathology and advances in early diagnostics and therapeutics. *Genes & Diseases*, *10*(3), 960–989. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.07.023

Papassotiriou, I., Kapogiannatos, A., Makatsoris, C., Bakogeorgou, S., Mantogiannakou, I., Roussou, E., Souras, G., Liakas, D., Sergentanis, T. N., Gavriatopoulou, M., & Ntanasis-Stathopoulos, I. (2024). Efficacy and Safety of Amivantamab in Advanced or Metastatic EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(18), 5489. https://doi.org/10.3390/jcm13185489

Park, K., Haura, E. B., Leighl, N. B., Mitchell, P., Shu, C. A., Girard, N., Viteri, S., Han, J.-Y., Kim, S.-W., Lee, C. K., Sabari, J. K., Spira, A. I., Yang, T.-Y., Kim, D.-W., Lee, K. H., Sanborn, R. E., Trigo, J., Goto, K., Lee, J.-S., … Cho, B. C. (2021). Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *Journal of Clinical Oncology*, *39*(30), 3391–3402. https://doi.org/10.1200/JCO.21.00662

Passaro, A., Wang, J., Wang, Y., Lee, S.-H., Melosky, B., Shih, J.-Y., Wang, J., Azuma, K., Juan-Vidal, O., Cobo, M., Felip, E., Girard, N., Cortot, A. B., Califano, R., Cappuzzo,

F., Owen, S., Popat, S., Tan, J.-L., Salinas, J., … Cho, B. C. (2024). Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in *EGFR*-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: Primary results from the phase III MARIPOSA-2 study☆. *Annals of Oncology*, *35*(1), 77–90. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117

Patel, J. D. (2005). Lung cancer in women. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *23*(14), 3212–3218. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.486

Proietti, A., Alì, G., Pelliccioni, S., Lupi, C., Sensi, E., Boldrini, L., Servadio, A., Chella, A., Ribechini, A., Cappuzzo, F., Miccoli, M., & Fontanini, G. (2014). Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in cytological samples of non–small cell lung cancer: Comparison with histological assessment. *Cancer Cytopathology*, *122*(6), 445–453. https://doi.org/10.1002/cncy.21418

Remon, J., Hendriks, L. E. L., Mountzios, G., García-Campelo, R., Saw, S. P. L., Uprety, D., Recondo, G., Villacampa, G., & Reck, M. (2023). *MET* alterations in NSCLC—Current Perspectives and Future Challenges. *Journal of Thoracic Oncology*, *18*(4), 419–435. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.10.015

Ricotti, A., Sciannameo, V., Balzi, W., Roncadori, A., Canavese, P., Avitabile, A., Massa, I., & Berchialla, P. (2021). Incidence and Prevalence Analysis of Non-Small-Cell and Small-Cell Lung Cancer Using Administrative Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(17), 9076. https://doi.org/10.3390/ijerph18179076

Rothschild, S. I. (2015). Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer—Beyond EGFR and ALK. *Cancers*, *7*(2), 930–949. https://doi.org/10.3390/cancers7020816

Rybrevant | European Medicines Agency (EMA). (2021, October 12). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant

Rybrevant (amivantamab-vmjw) prescribing information. (2025, February). U.S. Food and Drug Administration.From https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761210s007lbl.pdf

Sequist, L. V., Besse, B., Lynch, T. J., Miller, V. A., Wong, K. K., Gitlitz, B., Eaton, K., Zacharchuk, C., Freyman, A., Powell, C., Ananthakrishnan, R., Quinn, S., & Soria, J.-C. (2010). Neratinib, an Irreversible Pan-ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor: Results of a Phase II Trial in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of*

Clinical Oncology, *28*(18), 3076–3083. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.9414

Shields, R. L., Lai, J., Keck, R., O'Connell, L. Y., Hong, K., Meng, Y. G., Weikert, S. H. A., & Presta, L. G. (2002). Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human Fcgamma RIII and antibody-dependent cellular toxicity. *The Journal of Biological Chemistry*, *277*(30), 26733–26740. https://doi.org/10.1074/jbc.M202069200

Shu, C. A., Goto, K., Ohe, Y., Besse, B., Lee, S.-H., Wang, Y., Griesinger, F., Yang, J. C.-H., Felip, E., Sanborn, R. E., Bernabe Caro, R., Curtin, J. C., Chen, J., Mahoney, J. M., Trani, L., Bauml, J. M., Knoblauch, R. E., Thayu, M., & Cho, B. C. (2022). Amivantamab and lazertinib in patients with EGFR-mutant non–small cell lung (NSCLC) after progression on osimertinib and platinum-based chemotherapy: Updated results from CHRYSALIS-2. *Journal of Clinical Oncology*, *40*(16_suppl), 9006–9006. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9006

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *67*(1), 7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21387

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(1), 7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21442

Sobue, T., Moriyama, N., Kaneko, M., Kusumoto, M., Kobayashi, T., Tsuchiya, R., Kakinuma, R., Ohmatsu, H., Nagai, K., Nishiyama, H., Matsui, E., & Eguchi, K. (2002). Screening for Lung Cancer With Low-Dose Helical Computed Tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *Journal of Clinical Oncology*, *20*(4), 911–920. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.911

Spira, A. I., Paz-Ares, L., Han, J.-Y., Shih, J.-Y., Mascaux, C., Basu Roy, U., Zugazagoitia, J., Kim, Y. J., Chiu, C.-H., Kim, S.-W., Nadal, E., Gil-Bazo, I., Murphy, S. P., Anderson, B. G., Xia, Y., Wang, G., Bauml, J. M., Chioda, M., Simoes, J., Mahadevia, P. J., & Lopes, G. (2025). Preventing infusion-related reactions with intravenous amivantamab—Results from SKIPPirr, a phase 2 study: A brief report. *Journal of Thoracic Oncology, 20*(6), 809–816. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.01.018

Syed, Y. Y. (2021). Amivantamab: First Approval. *Drugs*, *81*(11), 1349–1353. https://doi.org/10.1007/s40265-021-01561-7

The National Lung Screening Trial Research Team. (2011). Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*, *365*(5), 395–409. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873

Tockman, M. S., Gupta, P. K., Myers, J. D., Frost, J. K., Baylin, S. B., Gold, E. B., Chase, A. M., Wilkinson, P. H., & Mulshine, J. L. (1988). Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells: A new approach to early lung cancer detection. *Journal of Clinical Oncology*, *6*(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.11.1685

Torre, L. A., Siegel, R. L., & Jemal, A. (2016). Lung Cancer Statistics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *893*, 1–19. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1

Union Register—European Commission. (2025, August 6). https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/union-register_en

van Zandwijk, N., Frank, A. L., Reid, G., Dimitri Røe, O., & Amos, C. I. (2024). Asbestos-Related lung Cancer: An underappreciated oncological issue. *Lung Cancer*, *194*, 107861. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107861

Wang, K., Leyba, A., & Hsu, R. (2024). Addressing the unmet need in NSCLC progression with advances in second-line therapeutics. *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapeutics*, 5, 1297–1320. https://doi.org/10.37349/etat.2024.00277

Wang, J., Lam, D., Yang, J., & Hu, L. (2022). Discovery of mobocertinib, a new irreversible tyrosine kinase inhibitor indicated for the treatment of non-small-cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations. *Medicinal Chemistry Research*, *31*(10), 1647–1662. https://doi.org/10.1007/s00044-022-02952-5

Watanabe, K. H., Djordjevic, M. V., Stellman, S. D., Toccalino, P. L., Austin, D. F., & Pankow, J. F. (2009). Incremental lifetime cancer risks computed for benzo[a]pyrene and two tobacco-specific *N*-nitrosamines in mainstream cigarette smoke compared with lung cancer risks derived from epidemiologic data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *55*(2), 123–133. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.06.007

Watanabe, S., Yoshioka, H., Sakai, H., Hotta, K., Takenoyama, M., Yamada, K., Sugawara, S., Takiguchi, Y., Hosomi, Y., Tomii, K., Niho, S., Nishio, M., Kato, T., Takahashi, T., Ebi, H., Aono, M., Yamamoto, N., Ohe, Y., & Nakagawa, K. (2024). Association between skin toxicity and efficacy of necitumumab in squamous non-small-cell lung cancer: A pooled analysis of two randomized clinical trials-SQUIRE and JFCM. *ESMO Open*, *9*(4). https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102975

Wilson, F. H., Johannessen, C. M., Piccioni, F., Tamayo, P., Kim, J. W., Van Allen, E. M., Corsello, S. M., Capelletti, M., Calles, A., Butaney, M., Sharifnia, T., Gabriel, S. B.,

Mesirov, J. P., Hahn, W. C., Engelman, J. A., Meyerson, M., Root, D. E., Jänne, P. A., & Garraway, L. A. (2015). A Functional Landscape of Resistance to ALK Inhibition in Lung Cancer. *Cancer Cell*, *27*(3), 397–408. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.02.005

Wood, D. E., Kazerooni, E. A., Baum, S. L., Eapen, G. A., Ettinger, D. S., Hou, L., Jackman, D. M., Klippenstein, D., Kumar, R., Lackner, R. P., Leard, L. E., Lennes, I. T., Leung, A. N. C., Makani, S. S., Massion, P. P., Mazzone, P., Merritt, R. E., Meyers, B. F., Midthun, D. E., … Hughes, M. (2018). *Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0020

Yasuda, H., Park, E., Yun, C.-H., Sng, N. J., Lucena-Araujo, A. R., Yeo, W.-L., Huberman, M. S., Cohen, D. W., Nakayama, S., Ishioka, K., Yamaguchi, N., Hanna, M., Oxnard, G. R., Lathan, C. S., Moran, T., Sequist, L. V., Chaft, J. E., Riely, G. J., Arcila, M. E., … Costa, D. B. (2013). Structural, Biochemical, and Clinical Characterization of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertion Mutations in Lung Cancer. *Science Translational Medicine*, *5*(216), 216ra177-216ra177. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007205

Yoon, J. Y., Lee, J.-D., Joo, S. W., & Kang, D. R. (2016). Indoor radon exposure and lung cancer: A review of ecological studies. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, *28*(1), 15. https://doi.org/10.1186/s40557-016-0098-z

Yuan, M., Huang, L.-L., Chen, J.-H., Wu, J., & Xu, Q. (2019). The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *4*(1), 61. https://doi.org/10.1038/s41392-019-0099-9

Yun, J., Lee, S.-H., Kim, S.-Y., Jeong, S.-Y., Kim, J.-H., Pyo, K.-H., Park, C.-W., Heo, S. G., Yun, M. R., Lim, S., Lim, S. M., Hong, M. H., Kim, H. R., Thayu, M., Curtin, J. C., Knoblauch, R. E., Lorenzi, M. V., Roshak, A., & Cho, B. C. (2020). Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR–MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion–Driven NSCLC. *Cancer Discovery*, *10*(8), 1194–1209. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0116

Zhang, Z., Stiegler, A. L., Boggon, T. J., Kobayashi, S., & Halmos, B. (2010). EGFR-mutated lung cancer: A paradigm of molecular oncology. *Oncotarget*, *1*(7), 497–514. https://doi.org/10.18632/oncotarget.186

Zhou, C., Tang, K.-J., Cho, B. C., Liu, B., Paz-Ares, L., Cheng, S., Kitazono, S., Thiagarajan, M., Goldman, J. W., Sabari, J. K., Sanborn, R. E., Mansfield, A. S., Hung,

J.-Y., Boyer, M., Popat, S., Dias, J. M., Felip, E., Majem, M., Gumus, M., … Girard, N. (2023). Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *New England Journal of Medicine*, *389*(22), 2039–2051. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306441

RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia gratitudine a tutte le persone che mi hanno accompagnata in questo percorso.

Un ringraziamento va al mio Relatore il Prof. Salvatore Terrazzino per la costante disponibilità e i suggerimenti che hanno reso possibile la realizzazione di questa tesi.

Vorrei rivolgere un ringraziamento profondo ai miei genitori, che mi hanno sostenuta con amore, pazienza in ogni fase di questo cammino, la loro presenza è stata la mia forza più grande. Senza il loro appoggio e la loro fiducia non sarei riuscita ad arrivare fin qui.

A mia sorella Baian, compagna di studi e di vita, grazie per aver condiviso fatiche, gioia e soddisfazioni, la tua presenza ha reso questo percorso unico.

A mio marito Ibrahim, per la pazienza, l'incoraggiamento e la capacità di restarmi accanto anche nei momenti più impegnativi, e a mio figlio, che ha reso quest'ultimo anno più difficile ma infinitamente più speciale.

Un pensiero infine va alle mie care compagne di corso Carla e Piera, per il sostegno reciproco, i consigli e le risate che hanno reso più lieve ogni giornata di studio.