

**Decifrando os dados em NSCLC  
com mutação de *EGFR*:  
o que aprendemos em 2021?**

# Isenção de responsabilidade

- *Produtos não aprovados ou usos não aprovados de produtos aprovados podem ser discutidos pelo corpo docente; essas situações podem refletir a condição de aprovação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente apresentador foi aconselhado pela USF Health e touchIME® a garantir que revelem quaisquer referências feitas a uso não rotulado ou não aprovado*
- *Nenhum endosso pela USF Health e touchIME® para quaisquer produtos não aprovados ou usos não aprovados seja em menção feita ou implícita desses produtos ou usos em atividades da touchIME®*
- *A USF Health e touchIME® não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

# Painel de especialistas



**Dr. Pasi Jänne (Presidente)**

Dana-Farber Cancer Institute,  
Boston, MA, EUA



**Dra. Thanyanan Reungwetwattana**

Ramathibodi Hospital,  
universidade Mahidol,  
Bangkok, Tailândia



**Dr. Neal Navani**

University College London,  
Londres, Reino Unido



# Agenda

**Como o uso de EGFR-TKIs está evoluindo no NSCLC?**

**Quanto é importante que os médicos aumentem o foco em testes de biomarcadores?**

**Quais são as opções para pacientes que evoluem em inibidores de EGFR?**

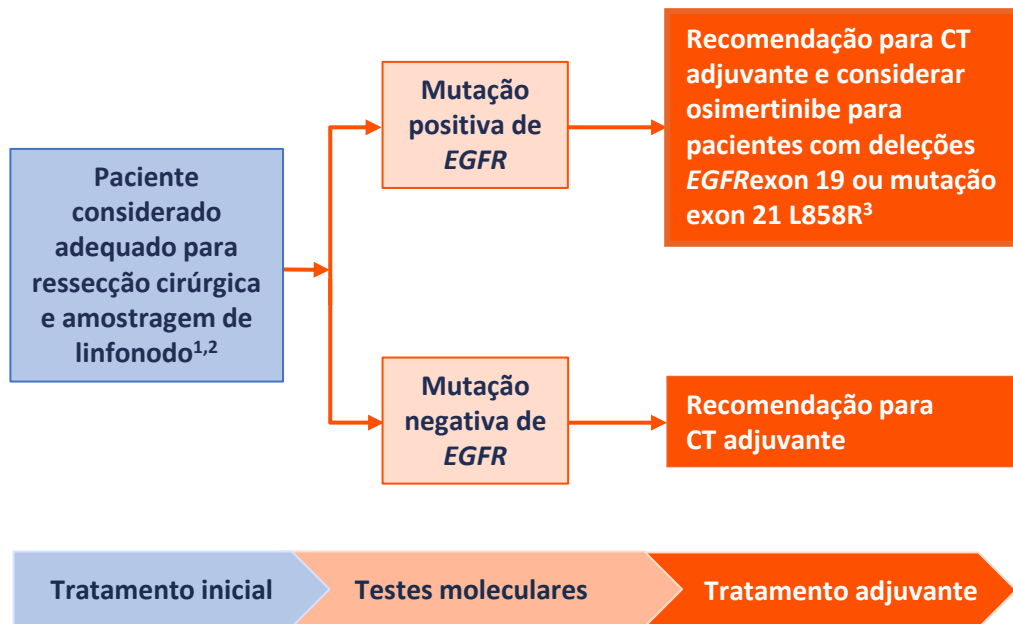
# Como o uso de EGFR-TKIs está evoluindo no NSCLC?

**Dr. Pasi Jänne**

Dana-Farber Cancer Institute  
Boston, MA, EUA



# O paradigma de tratamento em evolução para NSCLC em estágio inicial



## CT adjuvante versus estratégias TKI

### Análise adicional ADAURA<sup>4</sup>

O DFS de 2 anos foi superior em pacientes que receberam CT adjuvante em comparação aos que não receberam (DFS HR: 0,16 versus 0,23)

### Estudo retrospectivo<sup>5</sup>

274 casos consecutivos com adenocarcinoma pulmonar de estágio III-pN2 e ressecção completa

- Subgrupos de pacientes: TKIs adjuvantes isoladamente (n=52), CT adjuvante isoladamente (n=199), ambos os tratamentos (n=23)
- Tempo médio de acompanhamento: 29 meses
- DFS de 2 anos: 80,6%, 47,4% e 48,9%, respectivamente

## Estratégias IO em evolução<sup>6</sup>

Estudos que avaliam IO e IO-CT nos cenários neoadjuvante e adjuvante em pacientes com NSCLC ressecável e irressecável estão em andamento

CT, quimioterapia; DFS, sobrevida livre de doença; EGFR, receptor do fator de crescimento epitelial; HR, taxa de risco; IO, imunoterapia; NSCLC, câncer de pulmão de células não pequenas; TKI, inibidor da tirosina-quinase.

1. Ettinger DS, et al. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:254–66; 2. NCCN Clinical Practice Guidelines: Non-small Cell Lung Cancer, Version 5.2021, June 15, 2021.

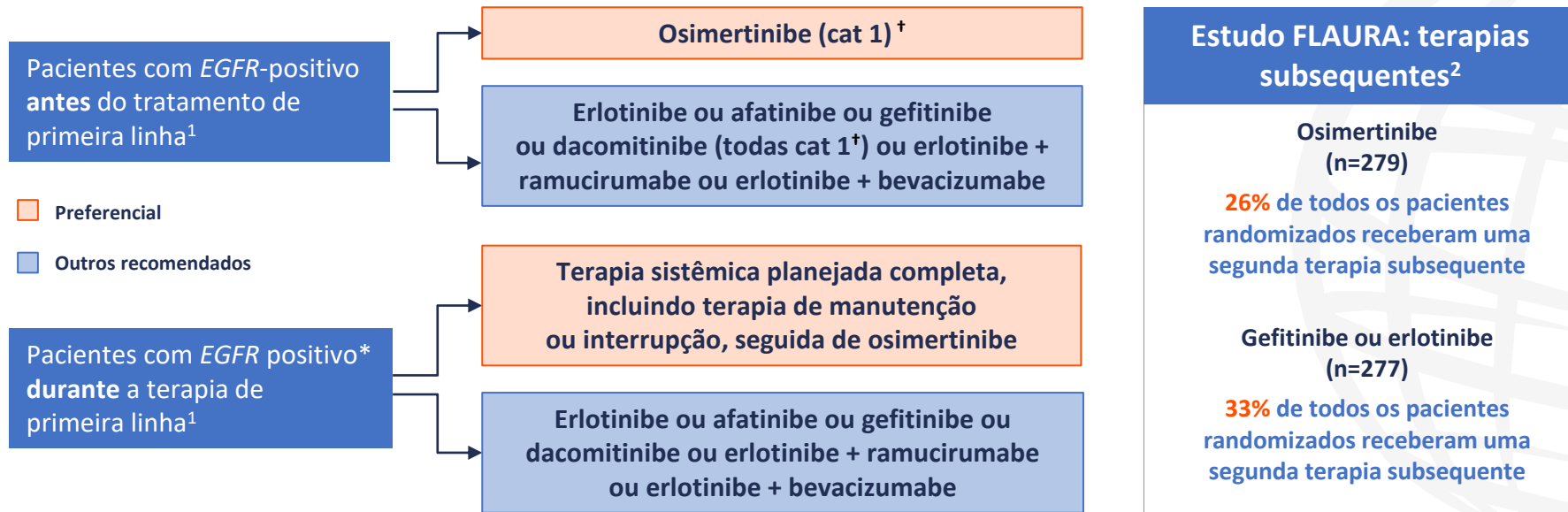
Disponível em: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (acessado em 14 de setembro de 2021); 3. Osimertinibe. Highlights of prescribing information (2020).

Disponível em: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/208065s021lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208065s021lbl.pdf) (acessado em 24 de setembro de 2021); 4. Wu Y-L, et al. Apresentado em: Conferência Mundial sobre

Câncer de Pulmão em Singapura, 28 a 31 de janeiro de 2021. Abstr OA06.04; 5. Li Q, et al. *Curr Oncol*. 2021;28:1424–36; 6. Shukla N, Hanna N. *Lung Cancer: Targets Ther*. 2021;12:51–60.

# O paradigma do tratamento em evolução: NSCLC metastático de primeira linha mutante de *EGFR*

Deleções de exon 19 e exon 21 L858R\*



\*As deleções de exon 19 e substituições de exon 21 L858R são as mutações mais comuns. Ocorrem mutações incomuns das quais G719X, S7681, L861Q e 20 inserções exon são as mais frequentes. Essas mutações incomuns exigem uma abordagem alternativa de tratamento.

<sup>†</sup>Cat 1: com base em evidências de alto nível, há um consenso uniforme NCCN de que a intervenção é apropriada. Todas as outras recomendações são cat 2A, ou seja, com base em evidências de nível mais baixo, há um consenso uniforme do painel NCCN de que a intervenção é apropriada.

Cat, categoria, *EGFR*, receptor de fator de crescimento epidérmico; NCCN, rede nacional de câncer abrangente; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células.

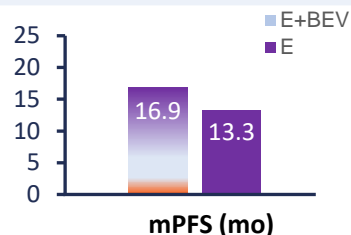
1. NCCN Clinical Practice Guidelines: Non-small Cell Lung Cancer, Version 5.2021, June 15, 2021. Disponível em: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (acessado em 14 setembro de 2021); 2. Ramalingam SS, et al. *N Engl J Med*. 2020;382:41–50.

# As abordagens combinadas melhoram a sobrevida?

NEJ026<sup>1,2</sup>  
(n=228)

Erlotinibe (E) + bevacizumabe (BEV) versus E

- NSCLC estágio IIIB–IV
- Ativando aberrações genômicas *EGFR*
- PS ECOG ≤2
- Nenhuma CT anterior

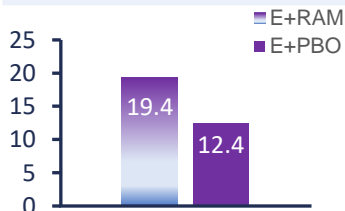


mOS: 50,7 versus 46,7 mo (n=226)<sup>2</sup>

RELAY<sup>3</sup>  
(n=449)

Erlotinibe (E) + ramucirumabe (RAM) versus E + PBO

- NSCLC metastático
- Ativando aberrações genômicas *EGFR*
- Sem metástases no sistema no SNC
- PS ECOG ≤1
- Sem tratamento anterior

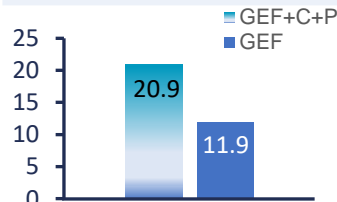


mOS: NA

NEJ009<sup>4</sup>  
(n=345)

Gefitinibe (GEF) + carboplatina (C) + pemetrexede (P) versus GEF

- NSCLC estágio IIIB ou IV
- Ativando aberrações genômicas *EGFR*
- PS ECOG ≤1
- Sem tratamento anterior

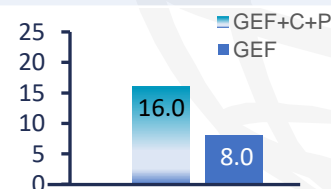


mOS: 50,9 versus 38,8 mo

Tata<sup>5</sup>  
(n=350)

Gefitinibe (GEF) + carboplatina (C) + pemetrexede (P) versus GEF

- NSCLC avançado
- Ativando aberrações genômicas *EGFR*
- PS ECOG ≤2
- Sem tratamento anterior



mOS: NA versus 17,0 mo

CT, quimioterapia; *EGFR*, receptor do fator de crescimento epidérmico; mo, meses; mOS, sobrevida geral mediana; mPFS, sobrevida mediana livre de progressão; NA, não alcançado; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células; PBO, placebo; PS ECOG, status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; SNC, sistema nervoso central.

1. Saito H, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20:625–35; 2. Maemondo M, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl. 15):9506; 3. Nakagawa K, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20:1655–69; 4. Hosomi Y, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl. 15):115–23; 5. Noronha V, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:124–36.



# Terapia combinada bevacizumabe-TKI de primeira linha

BEVERLY: multicêntrico de fase III,  
estudo randomizado<sup>1</sup> (N=160)

WJ0G9717L: de fase II aberto, estudo randomizado<sup>2</sup>  
(N=122)

Bevacizumabe (BEV) + erlotinibe (E) (n=80) versus E (n=80)

Bevacizumabe (BEV) + osimertinibe (OSI) (n=61)  
versus OSI (n=61)

## População de estudo (italiana)

Mulheres: 64%

Nunca fumantes: BEV+E 57,5%; E 46,3%

Idade mediana: 67 anos

Nenhuma metástase cerebral

ECOG PS: 0–2

Mutações *EGFR*: ex19 del 55%; ex21 L858R 41%



## População do estudo

Mulheres: ~62%

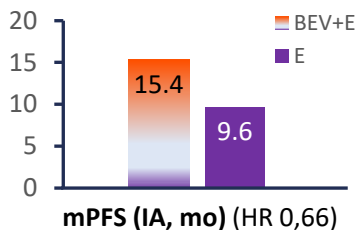
Nunca fumantes: BEV+OSI 62%; OSI 49%

Idade mediana: 66–67 anos

Sem metástases cerebrais sintomáticas

ECOG PS: 0–1

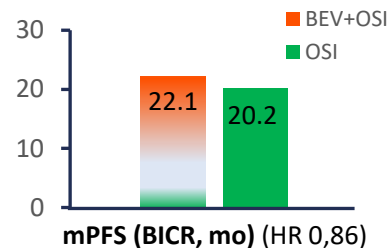
Mutações *EGFR*: ex19 del ~58%; ex21 L858R ~42%



### Subgrupo PFS:

HR 0,90 em nunca fumantes favorecendo E versus HR 0,49 ex/fumantes atuais favorecendo BEV+E

**Segurança:** uma morte tóxica relatada com BEV+E



### Subgrupo mPFS:

32,4 mo já fumantes versus 20,3 mo nunca fumantes que recebem BEV+OSI

**AEs grau 3–5:**  
BEV+OSI 56%; OSI 48%

AE, evento adverso; BICR, análise radiológica central independente e cega; *EGFR*, receptor de fator de crescimento epidérmico; ex, exon; HR, taxa de risco; IA, investigador avaliado; mo, meses; mOS, sobrevida geral mediana; mPFS, sobrevida mediana livre de progressão; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células; PS ECOG, status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; TKI, inibidor da tirosina quinase.

1. Piccirillo MC, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S949–S1039; 2. Kenmotsu H, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S1283–S1346.

# Quanto é importante que os médicos aumentem o foco em testes de biomarcadores?

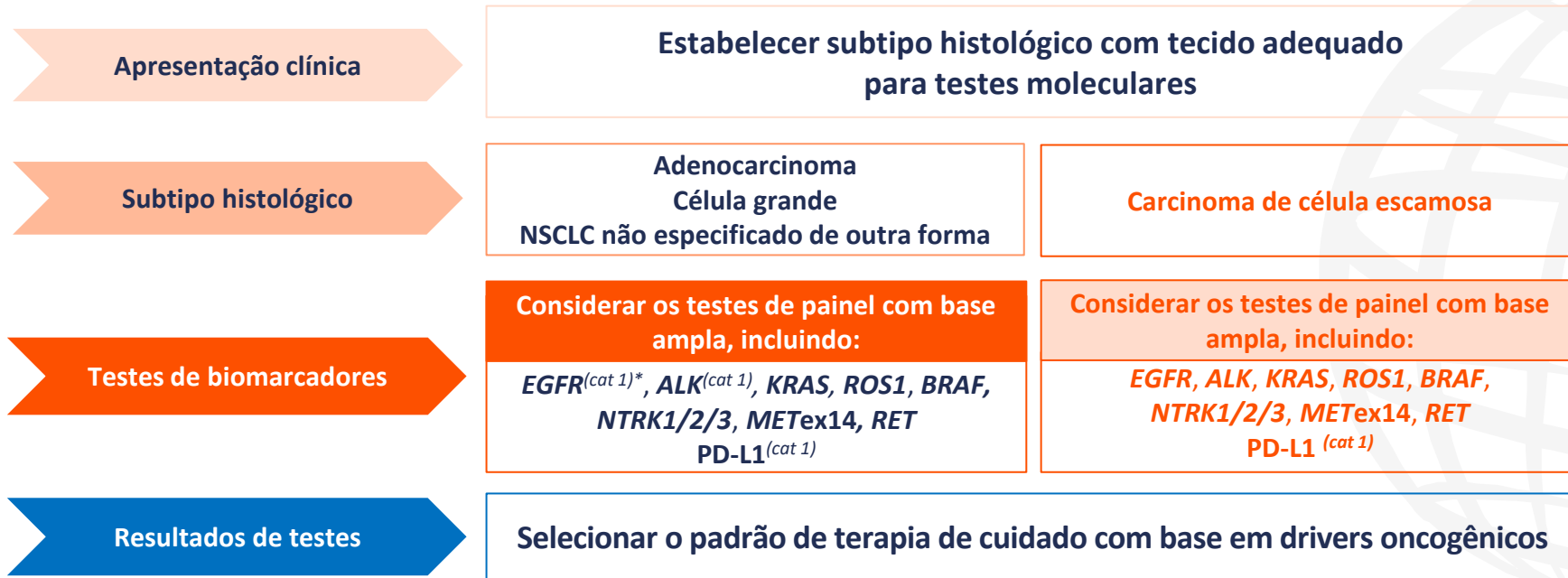
**Dr. Pasi Jänne**

Dana-Farber Cancer Institute  
Boston, MA, EUA



# Recomendações atuais para testes de biomarcadores




As diretrizes NCCN incentivam o perfil molecular amplo para doença avançada ou metastática<sup>1</sup>



\*As deleções de exon 19 e substituições de exon 21 L858R são as mutações mais comuns. As mutações incomuns incluem G719X, S768I, L861Q e inserções exon 20. *ALK*, anaplásico linfoma cinase; *BRAF*, protooncogene B-Raf; cat, categoria; *EGFR*, receptor de fator de crescimento epidérmico; *ERBB2*, receptor Erb-B2 tirosina quinase 2; *KRAS*, homólogo oncogene viral de sarcoma de rato Kirsten; *MET*, receptor do fator de crescimento de hepatócitos; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; *NTRK*, receptor neurotrófico de tirosina quinase; *PD-L1*, ligante de morte programada 1; *RET*, reorganizados durante a transfeccção; *ROS1*, oncogene C-ros 1.  
1. NCCN Clinical Practice Guidelines: Non-small Cell Lung Cancer, Version 5.2021, June 15, 2021. Disponível em: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (acessado em 14 de setembro de 2021).

# Testes para biomarcadores emergentes em NSCLC

À medida que o uso de NGS aumenta, os oncologistas/pneumologistas precisam de treinamento adequado para interpretar os resultados

Biomarcadores emergentes 	Frequência estimada 	Recomendações do painel expandidas 	Tecnologias de teste recomendadas 
Rearranjo <i>RET</i>	2%	NCCN/ASCO CAP/IASLC/AMP	FISH, RT-PCR, NGS
Mutações <i>MET</i>	3%	NCCN/ASCO CAP/IASLC/AMP	IHC, FISH, NGS
Mutações <i>ERBB2/HER2</i>	2%	NCCN/ASCO CAP/IASLC/AMP	NGS
Mutações <i>KRAS</i>	25–33%	NCCN/ASCO	RT-PCR, piroseq, NGS
Rearranjos <i>NRG1</i>	<1%	ND	NGS
<i>FGFR1</i>	ND	ND	NGS
TMB	ND	ND	NGS

## Desafios e considerações práticas

- Tempo de resposta
- Complexidade do teste
- Acesso variável a laboratórios de testes centrais
- Restrições à biópsia do tecido
- Considerações técnicas: variações na sensibilidade do diagnóstico do teste, tempo de execução e desempenho do ensaio
- Relatório e interpretação

*ERBB2*, tirosina quinase 2 receptor erb-B2; *FGFR1*, receptor do fator de crescimento de fibroblasto 1; FISH, hibridização fluorescente *in situ*; *HER2*, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; IHC, imuno-histoquímica; *KRAS*, homólogo oncogene viral de sarcoma de rato Kirsten; *MET*, receptor do fator de crescimento de hepatócitos; ND, não disponível; NGS, sequenciamento de próxima geração; *NRG1*, neuregulina-1; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células; piroseq, pirosequenciamento; *RET*, reorganizados durante a transfecção; RT-PCR, reação em cadeia em tempo real da polimerase; TMB, carga mutacional do tumor.  
Kerr KM, et al. *Lung Cancer*. 2021;154:161–75.

# Estudo CLEAR: impacto do diagnóstico precoce utilizando cfDNA

Pacientes submetidos à investigação radiológica por suspeita de câncer de pulmão avançado de estágio III/IV (n=100)

## População do estudo

Idade mediana: 65 anos

Mulheres: 52%

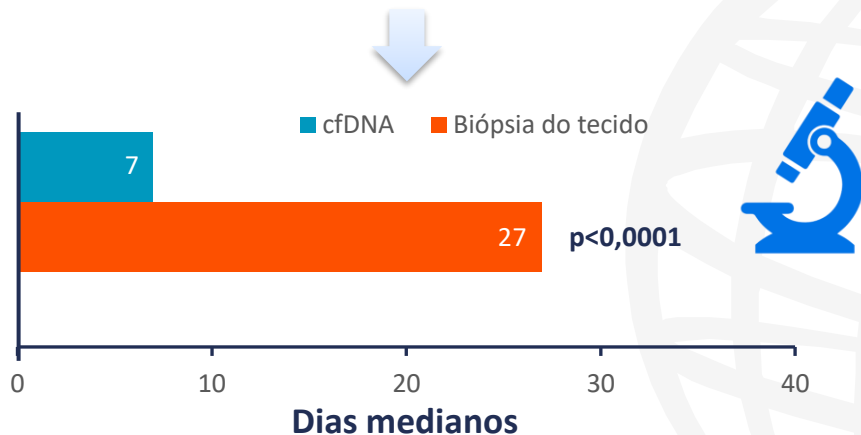
Doença do estágio IV: 75%

Histologia: Adenocarcinoma, 67%



9% dos pacientes tinham tecidos insuficientes para realizar análise molecular  
10% foram submetidos a pelo menos duas biópsias

Detecção de cfDNA: sensibilidade, 84,6%; especificidade, 100%



**Início com osimertinibe (5/9 pacientes):**  
2–27 dias de resultados do cfDNA;  
0–21 dias antes do diagnóstico do tecido

# Quais são as opções para pacientes que evoluem em inibidores de EGFR?

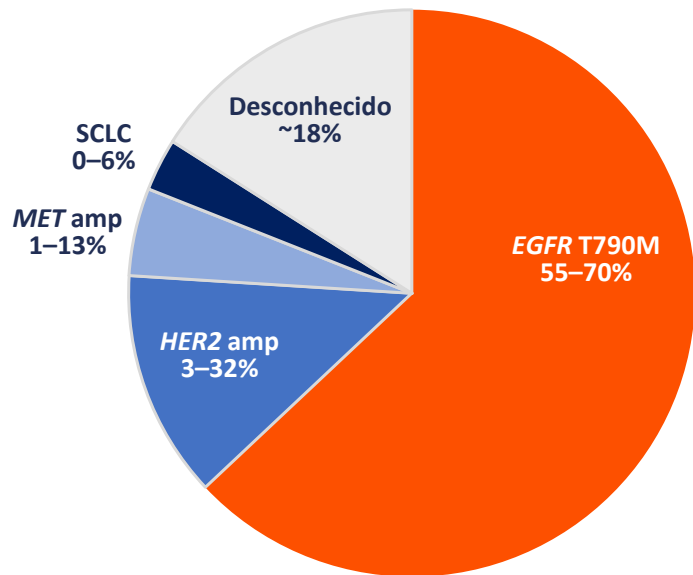
**Dr. Pasi Jänne**

Dana-Farber Cancer Institute  
Boston, MA, EUA

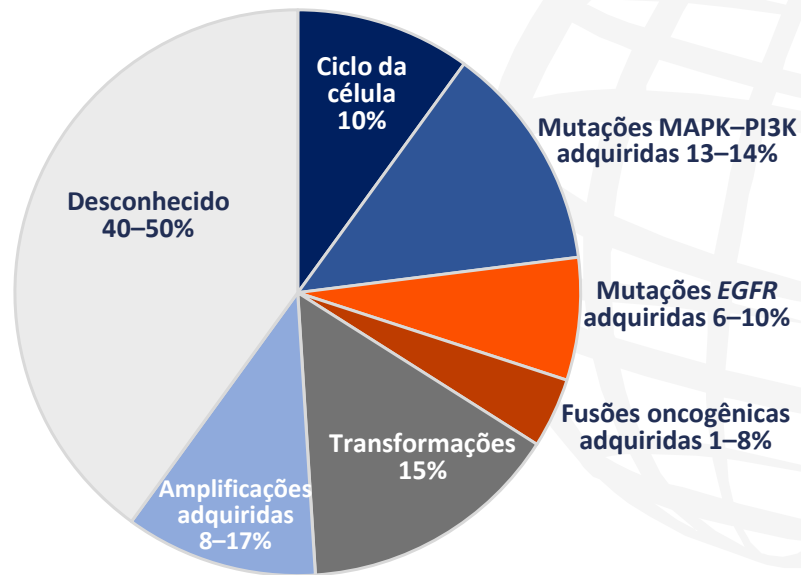


# Resistência adquirida à terapia EGFR-TKI de primeira linha

TKIs<sup>1\*</sup> do EGFR de primeira e segunda geração



TKIs<sup>2</sup> do EGFR de terceira geração



\*A faixa de %s se refere a intervalos de confiança de 95%.

Amp, amplificação; EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico; HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; MAPK, proteína quinase ativada por mitogênio; MET, receptor do fator de transição epitelial mesenquimal; PI3K, fosfatilinositol-3 quinase; SCLC, câncer de pulmão de pequena célula; TKI, inibidor da tirosina quinase.

1. Yu HA, et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19;2240–7; 2. Leonetti A, et al. *Br J Cancer.* 2019;121:725–37.

# Estudos em andamento para gerenciar resistência EFGR-TKI adquirida

## Estudo de plataforma

O estudo **ORCHARD** (NCT03944772) visa:

- ▶ Caracterizar a resistência do osimertinibe de primeira linha
- ▶ Identificar os tratamentos de pós-progressão com base no perfil molecular de uma biópsia do tumor pós-progressão

## Inibição de EGFR + MET

- ▶ **Osimertinibe + múltiplos grupos de tratamento**  
NCT02143466: TATTON
- ▶ **Savolitinibe** + osimertinibe (NCT05015608: SACHI)
- ▶ **Tepotinibe** + gefitinibe (NCT01982955: INSIGHT)  
+ osimertinibe (NCT03940703: INSIGHT2)
- ▶ **Capmatinibe** + osimertinibe (NCT04816214: GEOMETRIA-E)
- ▶ **Anlotinibe** + osimertinibe (NCT0438902)

## Inibição de C797S

### TKI do EGFR de quarta geração

- ▶ **BLU-945** (NCT04862780: SYMPHONY)
- ▶ **BBT-176** (NCT04820023)

## Terapias emergentes

### Anticorpos biespecíficos de EGFR-MET

- ▶ **Amivantinibe +/- lazertinibe** (NCT02609776: CHRYSALIS)  
(NCT0407463: CHRYSALIS 2)
- ▶ **MCLA-129** (NCT04868877)

### TKI contra VEGFR-2

- ▶ **Apatinibe + EGFR-TKI** (NCT03428022: AFLC)

### Conjugados de anticorpo Anti-HER2/3

- ▶ **Patritumabe deruxtecan** (NCT04619004: HERTHENA-Lung01)  
▶ + osimertinibe (NCT04676477)
- ▶ **T-DM1 + osimertinibe** (NCT03784599)

### Inibidor oral SHP2 seletivo, alostérico

- ▶ **TNO155 + nazartinibe** (NCT03114319)

### Inibidor de Bcl-2/Bcl-xl

- ▶ **Pelcitolax (APG-1252) + osimertinibe** (NCT04001777)

Bcl-2, linfoma de célula B 2; Bcl-xl, linfoma de célula B-extra grande; *EGFR*, receptor de fator de crescimento epidérmico; *HER*, receptor do fator de crescimento epidérmico humano; T-DM1, trastuzumabe entansina; *MET*, receptor do fator de transição epitelial mesenquimal; SHP2, SH2 contendo proteína tirosina fosfatase-2; TKI, inibidor da tirosina quinase; *VEGFR-2*, receptor do fator de crescimento endotelial vascular 2.

Todos os registros NCT: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Disponível em: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (acessado em setembro de 2021).



# Amivantamabe + lazertinibe em EGFR-CLC pré-tratado

CHRYSLIS: eficácia de AMI + LAZ pós-osimertinibe<sup>1</sup>  
(n=166)

Amivantamabe (AMI) (n=121) versus  
AMI + lazertinibe (LAZ) (n=45)

## População do estudo

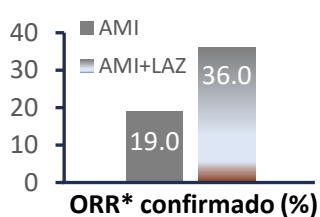
Mulheres: AMI 66%; AMI + LAZ 56%

Linhas anteriores de terapia mediana: AMI 3; AMI + LAZ 2

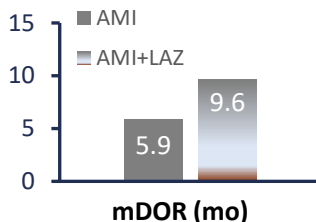
Resistência baseada em EGFR/MET: AMI 85%; AMI + LAZ 38%

C797S: AMI 57%; AMI + LAZ 16%

MET amp ≥3 cópias: AMI 33%; AMI + LAZ 11%



Segurança: sem novos sinais de segurança



CHRYSLIS 2: eficácia de AMI + LAZ pós-platina CT<sup>2</sup>  
(N=136)

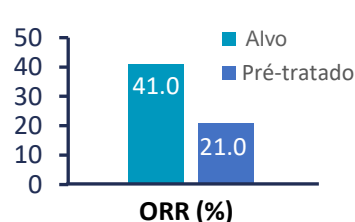
AMI + LAZ (grupo alvo<sup>†</sup>) (n=80) versus  
AMI + LAZ (grupo tratado intensamente) (n=56)

## População do estudo

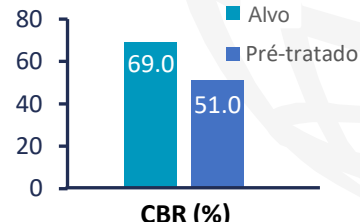
Mulheres: alvo, 61%; pré-tratada intensamente, 66%

Linhas anteriores medianas:

- 2–3 linhas: alvo 95%; tratado previamente 30%
- ≥4 linhas: alvo 5%; pré-tratado intensamente 70%



Segurança: sem novos sinais de segurança



\*O ORR entre pacientes com EGFR/resistência OSI baseada em MET foi de 18% (AMI) e 47% (AMI + LAZ). † Definido de acordo com uma emenda de protocolo, que excluiu pacientes com pré-tratamento intenso.

Amp, amplificação; CBR, taxa de benefícios clínicos; EGFR, receptor de fator de crescimento epidérmico; MET, receptor do fator de transição epitelial mesenquimal; mDOR, duração mediana da resposta; mo, meses; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células; ORR, taxa de resposta objetiva.

1. Leigh NB, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S949–S1039; 2. Shu CA, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl.5):S949–S1039.

# Estudo AURA3: depuração de ctDNA e resultados clínicos

**Osimertinibe** (n=209) versus  
platina-pemetrexede (n=82)

## População do estudo

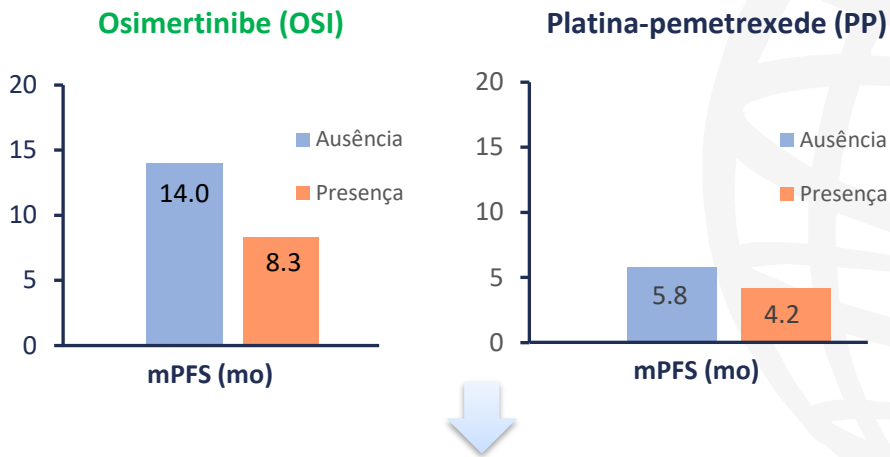
Mutação *EGFR* da linha basal detectável e resistência mediada de T790M para TKI do *EGFR* de primeira ou segunda geração



ctDNA válido por PCR digital de gota em:

- Linha basal (Ciclo 1, Dia 1)
- Depuração na Semana 3 (Ciclo 2 Dia 1)
- Semana 6 (Ciclo 3, Dia 1)

Ausência versus presença de mutação  
*EGFR* da linha basale correlação com PFS



A depuração de ctDNA na Semana 3 foi preditiva de melhores mPFS em ambos os grupos (ausência versus presença)  
**OSI 10,9 versus 5,7 mo; PP 6,2 versus 4,2 mo respectivamente**