

**Prospettive sul carcinoma polmonare  
non a piccole cellule (NSCLC) con  
mutazioni del gene *EGFR* ed wildtype:  
adattamento dei progressi terapeutici  
nella malattia in stadio avanzato**

# Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono rispecchiare lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al fine di garantire che la divulgazione di eventuali riferimenti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita, qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME o USF Health*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

# NSCLC con mutazioni del gene *EGFR*: esplorare gli orizzonti del NSCLC con mutazioni del gene *EGFR*

**Dott.ssa Helena Yu**

Memorial Sloan Kettering Cancer Center  
New York, NY, USA



# Panoramica del contenuto del corso

## Modulo attuale

1



### NSCLC con mutazioni *EGFR*

- Esigenze non soddisfatte
- Progressi più recenti
- Approfondimenti pratici

2



### NSCLC con *EGFR* wildtype

- Esigenze non soddisfatte
- Progressi più recenti
- Approfondimenti pratici

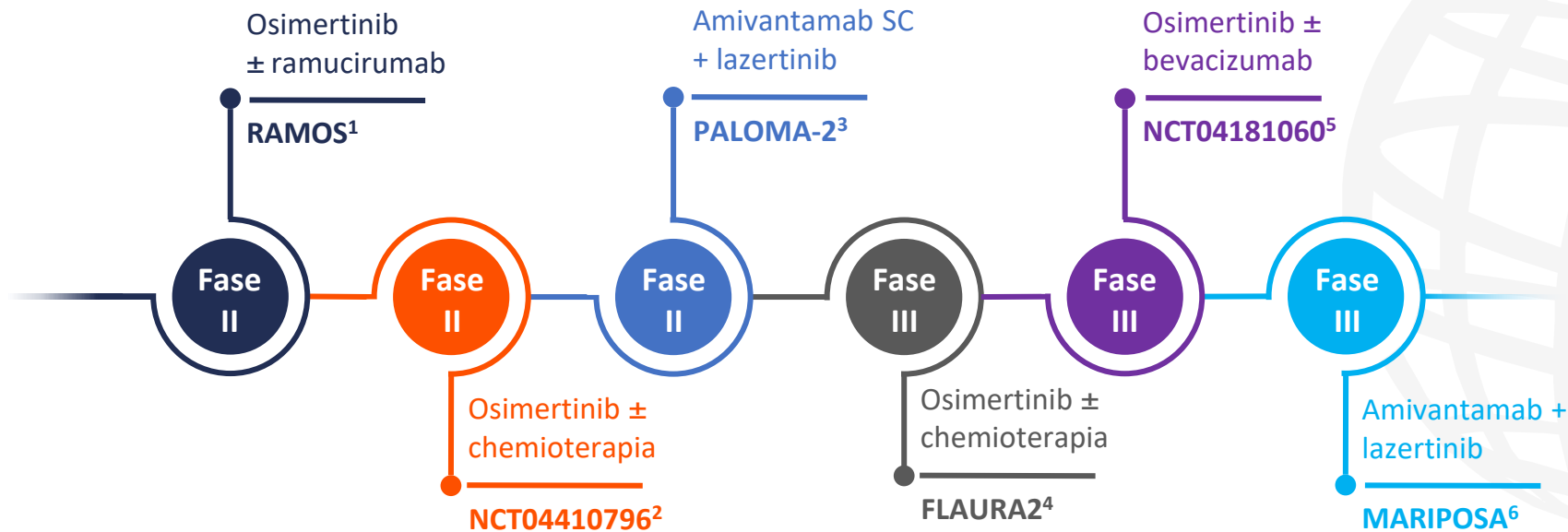
3



### Soluzione unitaria per un'assistenza ottimale

- Gestione del paziente
- Panorama dei biomarcatori
- Insegnamenti chiave

# Trial clinici principali su NSCLC con mutazioni del gene *EGFR* di prima linea

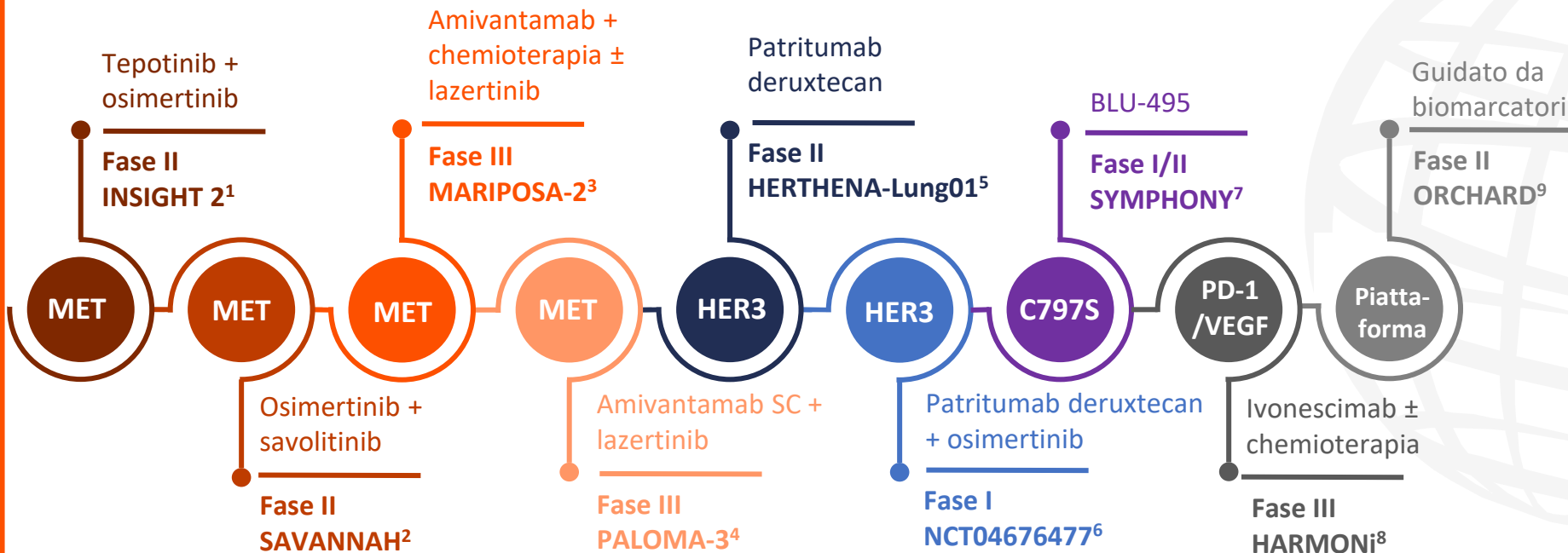


EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; SC, sottocutaneo.

1. NCT03909334; 2. NCT04410796; 3. NCT05498428; 4. NCT04035486; 5. NCT04181060; 6. NCT04487080.

Tutti gli studi clinici sono consultabili mediante il numero NCT. Disponibili all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/> (consultato il 19 luglio 2024).

# Trial clinici principali su NSCLC con mutazioni del gene *EGFR* di seconda linea



EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; HER3, recettore del fattore di crescita epidermico umano 3; MET, recettore del fattore di transizione epiteliale mesenchimale; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; PD-1, proteina 1 della morte cellulare programmata; SC, sottocutaneo; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare.

1. NCT03940703; 2. NCT03778229; 3. NCT04988295; 4. NCT05388669; 5. NCT04619004; 6. NCT04676477; 7. NCT04862780; 8. NCT06396065; 9. NCT03944772.

Tutti gli studi clinici sono consultabili mediante il numero NCT. Disponibili all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/> (consultato il 19 luglio 2024).

# NSCLC con mutazioni del gene *EGFR*: valutazione dei progressi più recenti nelle strategie terapeutiche

**Dott. Antonio Passaro**

Istituto Europeo di Oncologia  
Milano, Italia



# FLAURA2: risultati a 24 mesi<sup>1,2</sup>



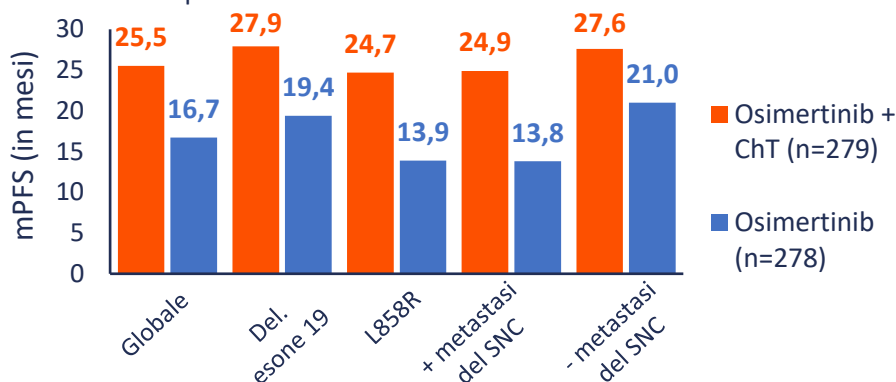
Trial internazionale di fase III su osimertinib ± Pt-ChT vs osimertinib\* contro il NSCLC in stadio avanzato con mutazioni del gene *EGFR*

## Popolazione del trial

- la/mNSCLC
- Nessun trattamento sistemico precedente
- Delezione dell'esone 19 dell'*EGFR* o L858R, da sola o in combinazione con altre mutazioni dell'*EGFR*, ad esempio T790M
- Malattia del SNC stabile

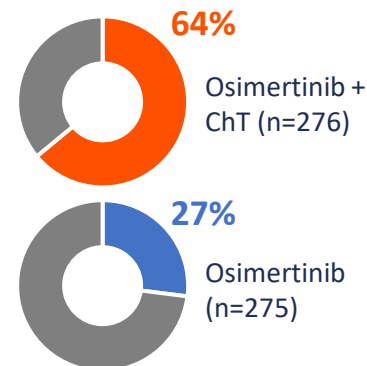
## Esiti di efficacia primari nei vari sottogruppi

Sopravvivenza libera da malattia (PFS) valutata dallo sperimentatore secondo RECIST v1.1



HR per progressione della malattia o morte:  
**nessuna metastasi al SNC = 0,75 (IC 95%, 0,55–1,03)**

## Sicurezza: AE di grado ≥3



## Effetti tossici ematologici:

Osimertinib + ChT: 71%  
Osimertinib: 24%

\*Osimertinib (80 mg una volta al giorno) + pemetrexed IV (500 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) o carboplatino (dose farmacologicamente guidata) il giorno 1 di cicli da 21 giorni per quattro cicli seguiti da osimertinib (80 mg una volta al giorno) + pemetrexed di mantenimento (500 mg/m<sup>2</sup>) ogni 3 settimane vs osimertinib (80 mg una volta al giorno). AE, evento avverso; ChT, chemioterapia; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; HR, rapporto di rischio; IC, intervallo di confidenza; IV, endovenoso; la/mNSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato/metastatico; m, mediana; mos, mesi; PFS, sopravvivenza libera da malattia; Pt-ChT, ChT a base di platino; RECIST v1.1, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1; SNC, sistema nervoso centrale. 1. Planchard D, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1935–48; 2. NCT04035486. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035486?term=NCT04035486&rank=1> (consultato il 16 luglio 2024).



# MARIPOSA: follow-up mediano 22 mesi<sup>1-3</sup>



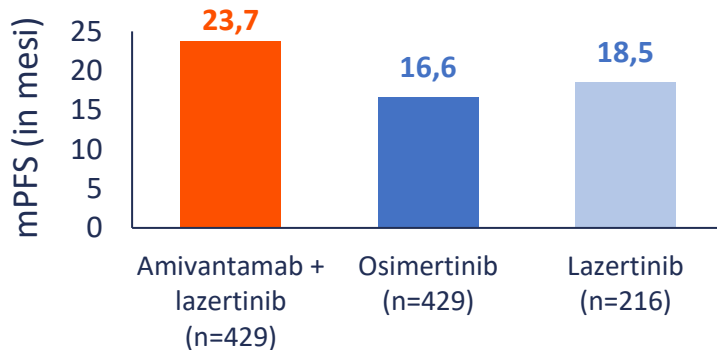
Trial di fase III su amivantamab + lazertinib vs osimertinib\* nel NSCLC in stadio avanzato con mutazioni del gene *EGFR*

## Popolazione del trial

- la/mNSCLC
- Nessuna terapia sistemica precedente
- Delezione dell'esone 19 dell'*EGFR* o L858R
- Malattia del SNC asintomatica o stabile
- NessunaILD precedente

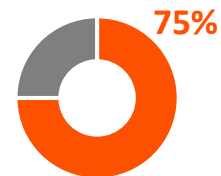
## Esiti di efficacia primari

PFS per BICR secondo RECIST v1.1

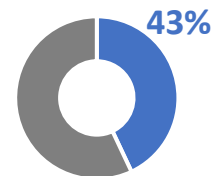


## Sicurezza: AE di grado $\geq 3$

Amivantamab + lazertinib (n=421)



Osimertinib (n=428)



**TEV:** tassi aumentati per amivantamab + lazertinib (per lo più di grado 1 o 2)

**Rischio ridotto di progressione della malattia o di morte del 30%** (IC 95% 0,58–0,85,  $p < 0,001$ ). Il beneficio in termini di PFS è stato riscontrato in tutti i sottogruppi, comprendenti età, genere, razza, tabagismo, mutazioni classiche dell'*EGFR* e metastasi cerebrali (18,3 vs 13,0 mesi)

\*I pazienti sono stati randomizzati 2:2:1 nelle seguenti coorti: braccio A – terapia combinata con amivantamab 1.050 mg IV (o 1.400 mg se >80 kg) settimanalmente per 4 settimane e poi ogni 2 settimane più lazertinib 240 mg al giorno; braccio B – osimertinib 80 mg al giorno; braccio C – lazertinib 240 mg al giorno.

AE, evento avverso; BICR, review centrale indipendente in cieco; BM, metastasi cerebrali; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; IC, intervallo di confidenza; ILD, malattia interstiziale polmonare; IV, endovenoso; la/mNSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato/metastatico; m, mediana; mos, mesi; PFS, sopravvivenza libera da malattia; RECIST v1.1, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1; VTE, tromboembolismo venoso.

1. Cho BC, et al. Presentato a: Congresso ESMO 2023, Madrid, Spagna. 20–25 ottobre 2023. Abstr. LBA14; 2. Brazel D, Nagasaka M. *Lung Cancer (Auckl)*. 2024;15:41–7; 3. NCT04487080. Disponibile all'indirizzo: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04487080> (consultato il 16 luglio 2024).

# MARIPOSA: analisi dei sottogruppi ad alto rischio<sup>1,2</sup>



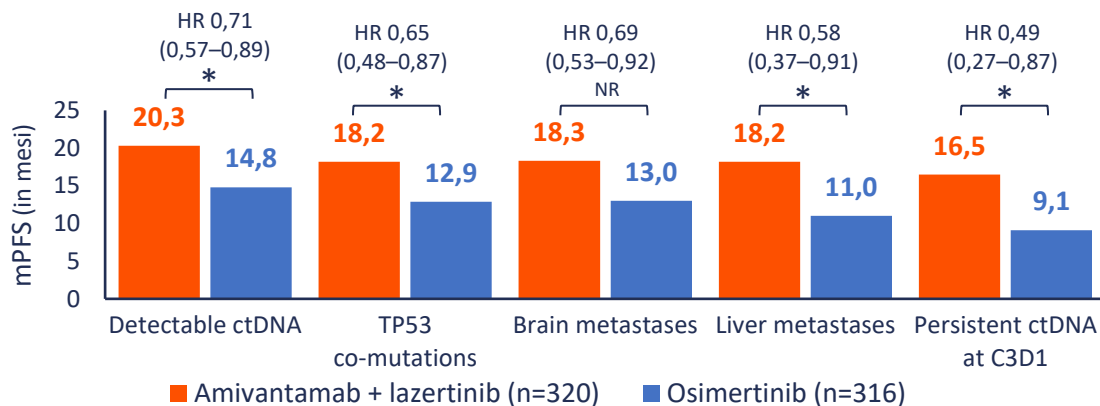
Analisi secondaria per esplorare gli esiti di efficacia con amivantamab + lazertinib vs osimertinib in pazienti con malattia ad alto rischio

## Popolazione dell'analisi dei sottogruppi

Al basale, l'89% (n=636) dei pazienti con NSCLC con mutazioni del gene *EGFR* aveva  $\geq 1$  caratteristica ad alto rischio

- CtDNA rilevabile mediante NGS: 85%
- Co-mutazioni di *TP53*: 54%
- Metastasi cerebrali: 41%
- Metastasi epatiche: 16%
- CtDNA persistente al C3D1: 15%

## Esiti di efficacia: mPFS secondo RECIST v1.1



**I risultati della PFS sono stati migliori tra i pazienti ad alto rischio ai quali sono stati somministrati amivantamab + lazertinib vs osimertinib**

I range dopo gli HR indicano intervalli di confidenza al 95%. \*p nominale <0,05.

C3D1, ciclo 3 giorno 1; ctDNA, DNA tumorale circolante; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; HR, rapporto di rischio; mos, mesi; m, mediana; NGS, sequenziamento genetico di nuova generazione; NR, non riportato; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; PFS, sopravvivenza libera da progressione; RECIST v1.1, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1; TP53, tumour protein p53.

1. Felip E, et al. *Ann Oncol*. 2024. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.541 [pubblicazione elettronica prima della stampa]; 2. Cho BC, et al. *N Engl J Med*. 2024 (appendice supplementare). doi: 10.1056/NEJMoa2403614 [pubblicazione elettronica prima della stampa].

# HERTHENA-Lung01: analisi primaria<sup>1,2</sup>



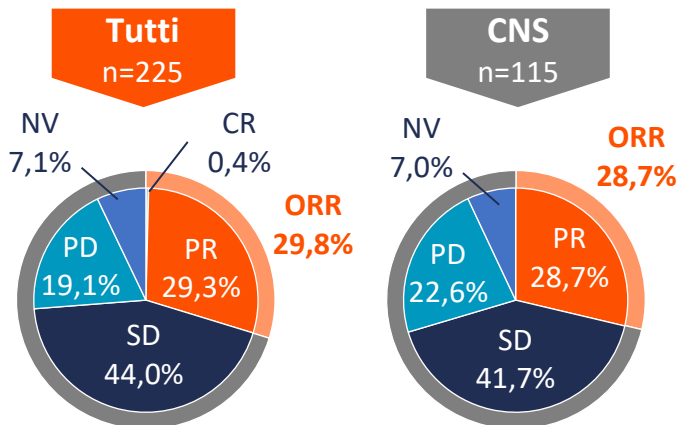
Trial di fase III su patritumab deruxtecan (HER3-Dxd)\* in NSCLC in stadio avanzato con mutazioni del gene *EGFR*

## Popolazione del trial

- Progressione del tumore con  $\geq 1$  inibitore di tirosinchinasi di *EGFR* (osimertinib) +  $\geq 1$  Pt-ChT
- Mutazioni attivanti delezione dell'esone 19 dell'*EGFR* o L858R
- Metastasi cerebrali clinicamente inattive/trattate
- Nessuna evidenza precedente o attuale di ILD
- ECOG PS 0 o 1

## Esiti di efficacia primari

ORR confermata per BICR secondo RECIST v1.1



## Sicurezza (n=225)

AE di grado  $\geq 3$

64,9%



AE di grado  $\geq 4$

28,9%



- Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più comuni sono stati tossicità ematologiche
- ILD: 5,3% (principalmente di grado 1 o 2)

\*Uno di due schemi di dosaggio di HER3-Dxd somministrato per via endovenosa una volta ogni 3 settimane. I pazienti del braccio 1 hanno ricevuto un regime a dose fissa di 5,6 mg/kg. I pazienti del braccio 2 hanno ricevuto un regime a titolazione: ciclo 1 giorno 1, 3,2 mg/kg; ciclo 2 giorno 1, 4,8 mg/kg; ciclo 3 giorno 1 e cicli successivi, 6,4 mg/kg.

I risultati riportati si riferiscono al braccio 1.

AE, evento avverso; BICR, revisione centrale indipendente in cieco; CR, risposta completa; ECOG PS, stato delle prestazioni del Eastern Cooperative Oncology Group; *EGFR*, recettore del fattore di crescita epidermico; HER3, recettore del fattore di crescita epidermico umano 3; ILD, malattia interstiziale polmonare; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; NV, non valutabile; ORR, tasso di risposta obiettiva; PD, malattia progressiva; PR, risposta parziale; Pt-ChT, chemioterapia a base di platino; RECIST v1.1, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1; SD, malattia stabile; SNC, sistema nervoso centrale; TKI, inibitore della tirosinchinasi.

1. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:5363–75; 2. NCT05338970. Disponibile all'indirizzo: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05338970> (consultato il 16 luglio 2024).

# MARIPOSA-2: risultati primari<sup>1,2</sup>



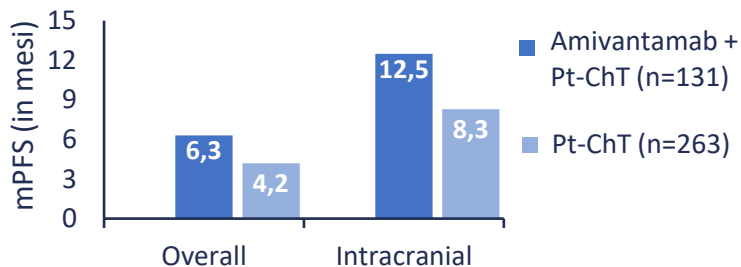
Trial di fase III su amivantamab IV + Pt-ChT ± lazertinib vs Pt-ChT\* in NSCLC in stadio avanzato con mutazioni del gene *EGFR*-dopo il fallimento della terapia con inibitori di tirosinchinasi di EGFR

## Popolazione del trial

- Ia/mNSCLC
- Delezione dell'esone 19 dell'*EGFR* o L858R dell'esone 21
- Progressione del tumore durante o immediatamente dopo osimertinib
- Malattia del SNC clinicamente stabile o asintomatica

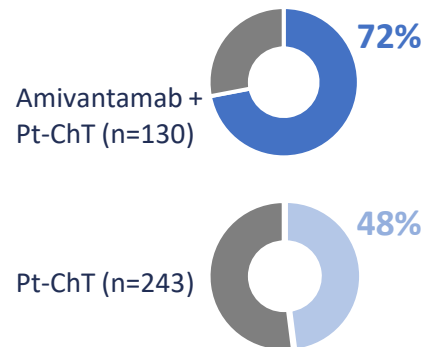
## Esiti di efficacia primari

PFS del regime con doppietta vs Pt-ChT per BICR secondo RECIST v1.1



**Doppietta:** rapporto di rischio per progressione della malattia o morte (0,48, IC 95% 0,36–0,64,  $p < 0,001$ )

## Sicurezza: AE di grado $\geq 3$



\*Amivantamab IV 1.400 mg (1.750 mg per peso corporeo  $\geq 80$  kg) settimanalmente per le prime 4 settimane, poi 1.750 mg (2.100 mg per peso corporeo  $\geq 80$  kg) ogni 3 settimane a partire dal ciclo 3 (settimana 7). Lazertinib orale 240 mg al giorno. Chemioterapia IV all'inizio di ogni ciclo, con pemetrexed a 500 mg/m<sup>2</sup> somministrato a ogni ciclo e carboplatino con AUC 5 per i primi quattro cicli. AE, evento avverso; AUC, area sotto la curva; BICR, revisione centrale indipendente in cieco; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; HR, rapporto di rischio; IC, intervallo di confidenza; IV, endovenoso; Ia/mNSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato/metastatico; m, mediana; PFS, sopravvivenza libera da malattia; Pt-ChT, chemioterapia a base di platino; RECIST v1.1, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1; SNC, sistema nervoso centrale; TKI, inibitore della tirosinchinasi.

1. Passaro A, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:77–90; 2. NCT04988295. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988295?term=NCT04988295&rank=1> (consultato il 16 luglio 2024).

# PALOMA-3: risultati primari

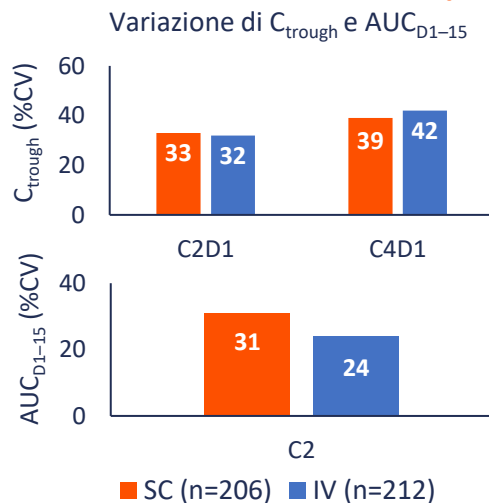


Trial globale di fase III di SC vs IV amivantamab + lazertinib\* in NSCLC in stadio avanzato con mutazione del genere *EGFR* dopo la progressione della malattia con osimertinib e Pt-ChT

## Popolazione del trial

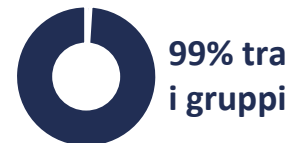
- NSCLCa/m
- Mutazioni delezione dell'esone 19 dell'*EGFR* o L858R dell'esone 21
- Progressione durante/dopo il trattamento con osimertinib (o altro inibitore di tirosinchinasi di terza generazione) e Pt-ChT

## Esiti sulla farmacocinetica co-primari



## Sicurezza

Qualsiasi AE



IRR

13%

66%

Lo 0,5% (n=1) dei pazienti nel gruppo SC e il 4% (n=8) nel gruppo IV ha manifestato un evento di grado 3

TEV

9%

14%

La maggior parte degli eventi si è verificata nei primi 4 mesi

\*Amivantamab SC 1.600 mg (2.240 mg se  $\geq 80$  kg) settimanalmente per le prime 4 settimane e successivamente una volta ogni due settimane vs amivantamab IV 1.050 mg (1.400 mg se  $\geq 80$  kg) secondo lo stesso schema con la prima infusione suddivisa in 2 giorni (350 mg al C1D1, remainder al C1D2); entrambi i regimi somministrati insieme a lazertinib orale (240 mg) ogni giorno. AE, evento avverso;  $AUC_{D1-15}$ , area sotto la curva dal ciclo 2, giorni 1-15; C2, ciclo 2; C2D1, ciclo 2 giorno 1; C4D1, ciclo 4 giorno 1;  $C_{trough}$ , concentrazione sierica di amivantamab osservata allo stato stazionario; CV, coefficiente di variazione; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; IRR, reazione correlata all'infusione; IV, endovenoso; NSCLCa/m, carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato/metastatico; PK, farmacocinetica; Pt-ChT, chemioterapia a base di platino; SC, sottocutaneo; TEV, tromboembolismo venoso; TKI, inibitore della tirosinchinasi. Leigh NB, et al. *J Clin Oncol*. 2024. doi: 10.1200/JCO.24.01001 [pubblicazione elettronica prima della stampa].

# HARMONi-A: prima analisi intermedia programmata<sup>1,2</sup>



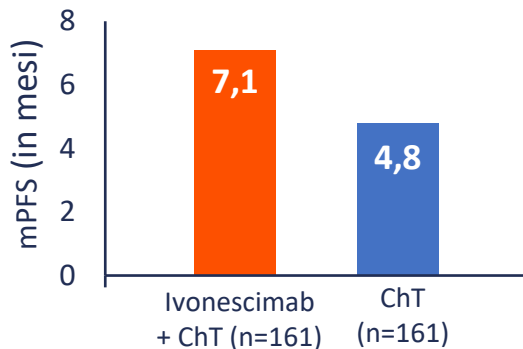
Trial di fase III su Ivonescimab + ChT vs ChT\* in NSCLC con mutazioni del gene *EGFR* dopo una precedente terapia con inibitori della tirosinchinasi di EGFR

## Popolazione del trial

- la/mNSCLC
- Mutazione dell'*EGFR*
- Progressione del tumore con precedente terapia con inibitori di tirosinchinasi di EGFR
- Nessun'altra terapia sistemica precedente
- Malattia del SNC stabile

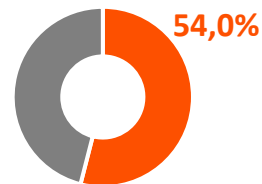
## Esiti di efficacia primari

PFS in ITT per IRRC secondo RECIST v1.1



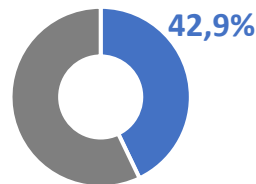
## Sicurezza: AE di grado $\geq 3$

Ivonescimab + ChT  
(n=161)



Immuno-correlati

ChT  
(n=161)



6,2% vs 2,5%

Correlati al VEGF

3,1% vs 2,5%

Beneficio in termini di PFS osservato nei pazienti progrediti con inibitori di tirosinchinasi di EGFR di terza generazione (HR 0,48, IC 95% 0,35–0,66); metastasi cerebrali (HR 0,40, IC 95% 0,22–0,73); delezione dell'esone 19 dell'*EGFR* (HR 0,48, IC 95% 0,32–0,73); e mutazione T790M positiva (HR 0,22, IC 95% 0,09–0,54)

\*Ivonescimab (20 mg/kg) più pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) e carboplatino (AUC 5) o placebo più chemioterapia una volta ogni 3 settimane per quattro cicli.

AE, evento avverso; AUC, area sotto la curva; ChT, chemioterapia; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; HR, rapporto di rischio; IC, intervallo di confidenza; IRRC, comitato di revisione radiografica indipendente; ITT, intenzione al trattamento; la/mNSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico; m, mediana; mos, mesi; PFS, sopravvivenza libera da malattia; RECIST v1.1, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, versione 1.1; SNC, sistema nervoso centrale; TKI, inibitore della tirosinchinasi; VEGF, fattore di crescita epidermico vascolare.

1. Zhang L, et al. Presentato a: 2024 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA. 31 maggio–4 giugno 2024. Abstr. 8 508;

2. NCT06396065. Disponibile all'indirizzo: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05184712> (consultato il 16 luglio 2024).

# NSCLC con mutazioni del gene *EGFR*: approfondimenti pratici e implicazioni per la gestione del NSCLC

**Dott.ssa Helena Yu**

Memorial Sloan Kettering Cancer Center  
New York, NY, USA



# Caso clinico: presentazione iniziale



## Dati anagrafici del paziente



**Età:** 55 anni



**Sesso:** femmina



**Etnia:** ispanica



**Occupazione:** insegnante

## Anamnesi medica



**Non fumatrice**



**Delezione dell'esone 19 dell'*EGFR* allo stadio IV**



**Precedentemente non trattata per NSCLC**



**Metastasi a pleura, ossa e linfonodi**



**Sintomatica con respiro affannoso dovuto a versamento pleurico**



# Raccomandazioni delle linee guida: terapia di prima linea

## ESMO 2023<sup>1</sup>

Prima linea per NSCLCm allo stadio IV con mutazione attivante dell'*EGFR*

Stato performance 0–4

- Osimertinib (**preferito**)
- Gefitinib
- Erlotinib
- Erlotinib + bevacizumab
- Erlotinib + ramucirumab
- Afatinib
- Dacomitinib
- Gefitinib + carboplatino + pemetrexed

## NCCN 2024<sup>2</sup>

Prima linea per delezione dell'esone 19 dell'*EGFR* o mutazioni dell'esone 21 L858R

- Osimertinib (**preferito**)
- Osimertinib + pemetrexed + (cisplatino o carboplatino) (non squamoso) OPPURE
- Erlotinib
- Afatinib
- Gefitinib
- Dacomitinib
- Erlotinib + ramucirumab
- Erlotinib + bevacizumab

EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; ESMO, Società Europea di Oncologia Medica; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NSCLCm, carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57; 2. Linee guida NCCN. Non-small cell lung cancer. Versione 7.2024. Disponibile all'indirizzo: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (consultato il 26 luglio 2024).

# Caso clinico: trattamento di prima linea



## Dati anagrafici del paziente



**Età:** 55 anni



**Sesso:** femmina



**Etnia:** ispanica



**Occupazione:** insegnante

## Anamnesi medica



**Non fumatrice**



**Delezione dell'esone 19 dell'*EGFR* allo stadio IV**



**Metastasi a pleura, ossa e linfonodi**

## Trattamento iniziato



**Osimertinib 80 mg QD**

# Caso clinico: progressione della malattia



## Dati anagrafici del paziente



**Età:** 55 anni



**Sesso:** femmina



**Etnia:** ispanica



**Occupazione:** insegnante

## Anamnesi medica



**Non fumatrice**



**Delezione dell'esone 19 dell'*EGFR* allo stadio IV**



**Metastasi a pleura, ossa e linfonodi**

## Anamnesi dei trattamenti



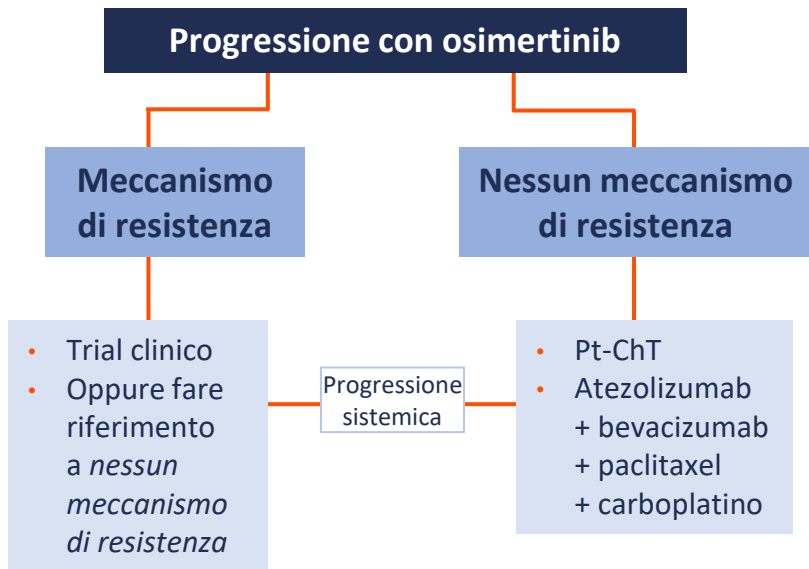
**Osimertinib 80 mg QD**



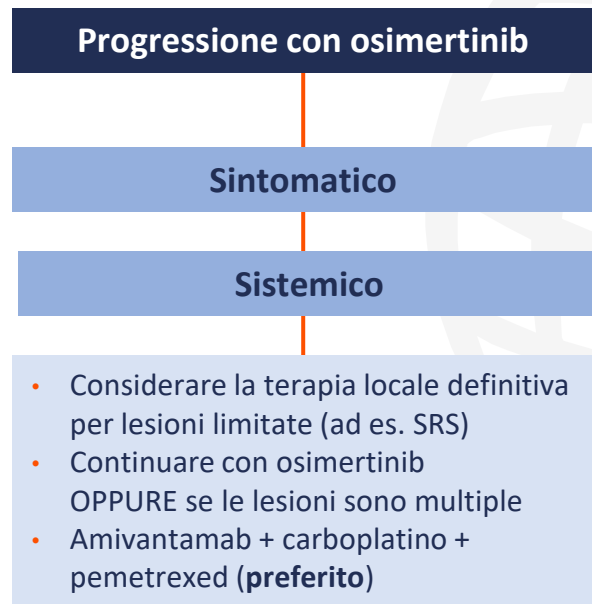
**Progressione con metastasi cerebrali a 18 mesi**

# Raccomandazioni delle linee guida: terapia di seconda linea

ESMO 2023<sup>1</sup>



NCCN 2024<sup>2</sup>



ESMO, Società Europea di Oncologia Medica; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; Pt-ChT, chemioterapia a base di platino; SNC, sistema nervoso centrale; SRS, radiocirurgia stereotassica.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57. 2. Linee guida NCCN. Non-small cell lung cancer. Versione 7.2024. Disponibile all'indirizzo: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (consultato il 26 luglio 2024).