

**Perspetivas sobre o CPNPC com *EGFR*
com mutações e do tipo selvagem:
adaptação dos avanços do
tratamento na doença em fase
avançada**

Declaração de exoneração de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados podem ser discutidos pelo painel; estas situações podem refletir o estado de aprovação numa ou mais jurisdições*
- *O painel de apresentadores foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME a garantir que divulgam quaisquer referências feitas a utilizações não rotuladas ou não aprovadas*
- *Não é feita nem está implícita qualquer recomendação pela USF Health ou pela touchIME de quaisquer produtos ou utilizações não aprovados através da menção a estes produtos ou utilizações nas atividades da touchIME*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*



CPNPC com mutações no *EGFR*: avaliar o horizonte no CPNPC com mutações no *EGFR*

Dra. Helena Yu

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Nova Iorque, EUA



Resumo do conteúdo do curso

Módulo atual

1



CPNPC com mutações no *EGFR*

- Necessidades não satisfeitas
- Avanços mais recentes
- Conhecimentos práticos

2



CPNPC com *EGFR* do tipo selvagem

- Necessidades não satisfeitas
- Avanços mais recentes
- Conhecimentos práticos

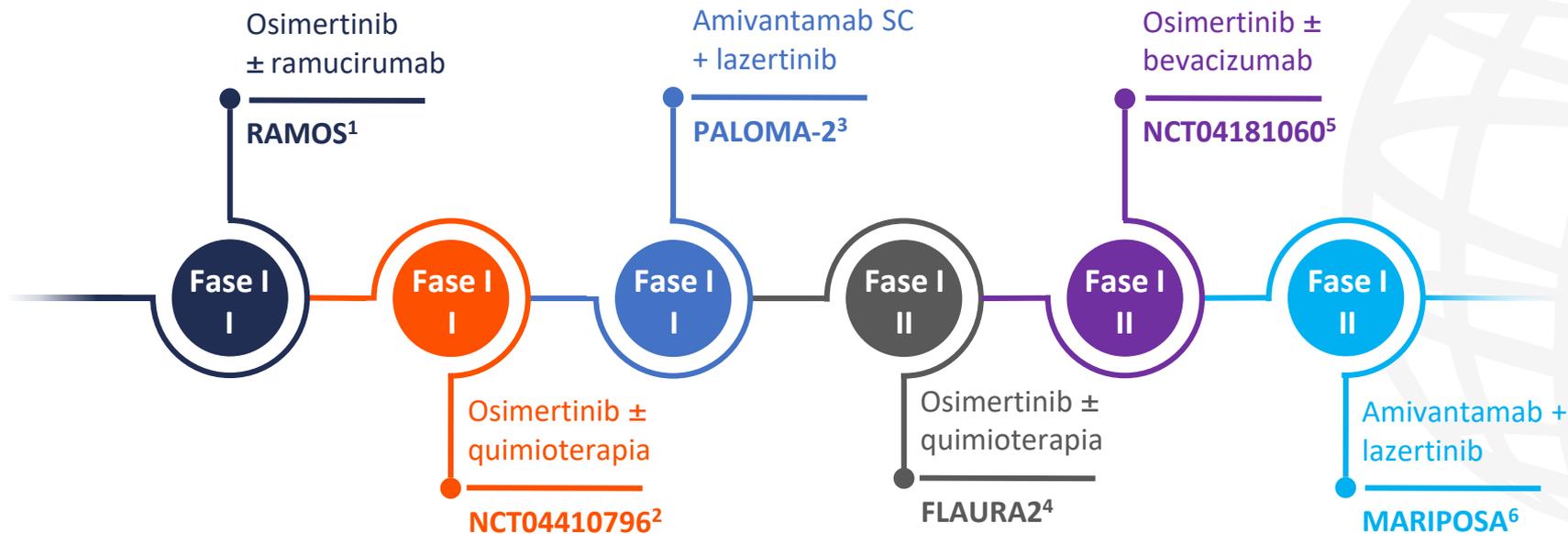
3



Combinar tudo para obter cuidados ótimos

- Gestão de doentes
- Panorama de biomarcadores
- Principais aprendizagens

Principais ensaios clínicos de tratamentos de primeira linha para o CPNPC com mutações no *EGFR*

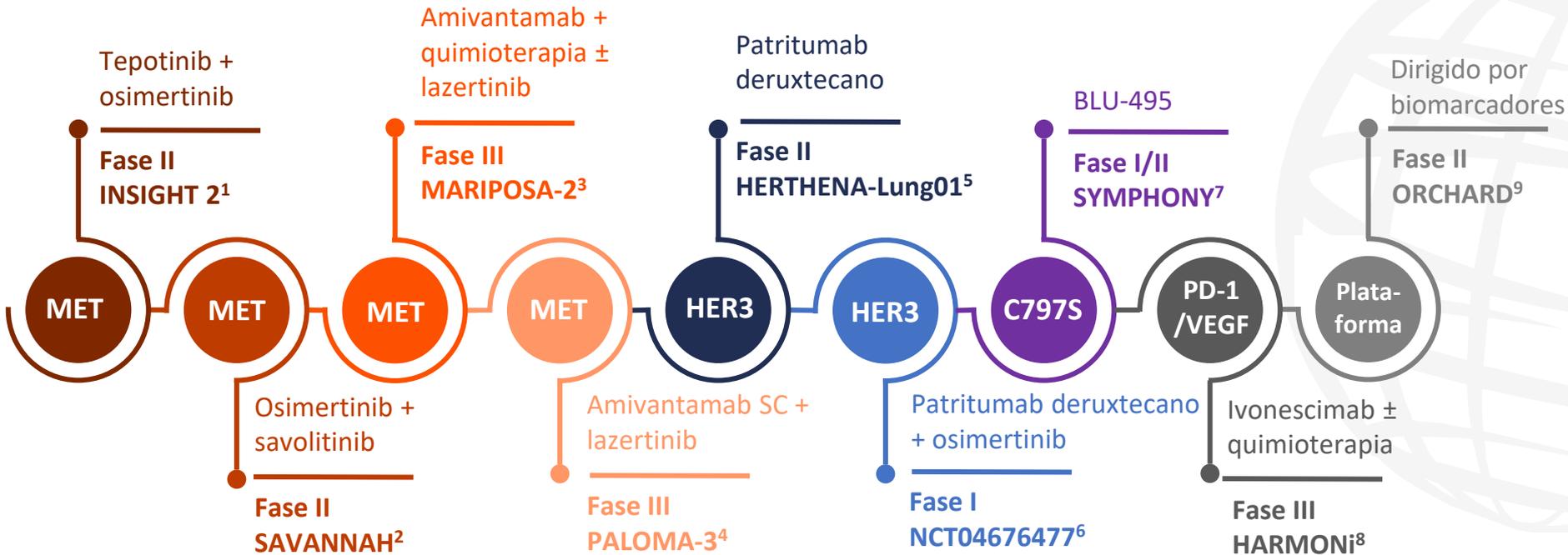


CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; SC, subcutâneo.

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

Todos os ensaios clínicos podem ser pesquisados pelo número NCT. Disponíveis em: <https://clinicaltrials.gov/> (acedido em 19 de julho de 2024).

Principais ensaios clínicos de tratamentos de segunda linha para o CPNPC com mutações no *EGFR*



CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; HER3, recetor 3 do fator de crescimento epidérmico humano; MET, recetor do fator de transição epitelial mesenquimal; PD-1, proteína 1 de morte celular programada; SC, subcutâneo; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular. 1. NCT03940703; 2. NCT03778229; 3. NCT04988295; 4. NCT05388669; 5. NCT04619004; 6. NCT04676477; 7. NCT04862780; 8. NCT06396065; 9. NCT03944772. Todos os ensaios clínicos podem ser pesquisados pelo número NCT. Disponíveis em: <https://clinicaltrials.gov/> (acedido em 19 de julho de 2024).



CPNPC com mutações no *EGFR*: avaliar os últimos avanços nas estratégias terapêuticas

Dr. Antonio Passaro

Instituto Europeu de Oncologia
Milão, Itália



FLAURA2: resultados aos 24 meses^{1,2}



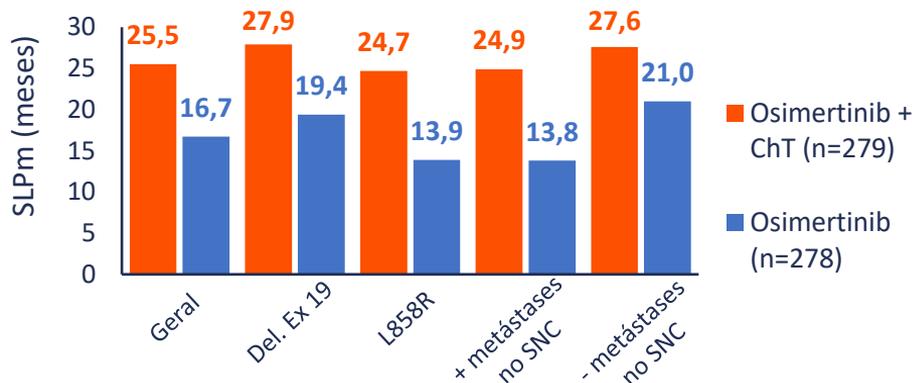
Ensaio internacional de fase III de osimertinib ± QT-Pt vs. osimertinib* no CPNPC avançado com mutações no *EGFR*

População do ensaio

- CPNPCla/m
- Sem tratamento sistémico prévio
- Deleção do exão 19 ou L858R no *EGFR*, isoladamente ou em combinação com outras mutações no *EGFR*, por exemplo, T790M
- Doença do SNC estável

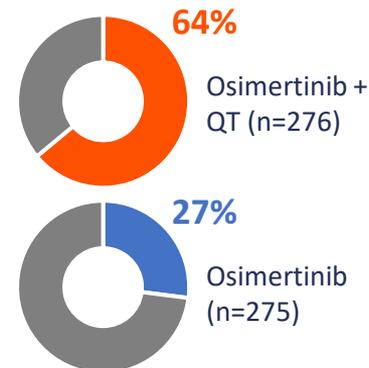
Resultados de eficácia primária nos subgrupos

SLP avaliada pelo investigador de acordo com RECIST v1.1



RR para progressão da doença ou morte:
Sem metástases no SNC = 0,75 (IC de 95%, 0,55 a 1,03)

Segurança: AA de grau ≥ 3



Efeitos tóxicos hematológicos:

Osimertinib + QT: 71%
Osimertinib: 24%

*Osimertinib (80 mg uma vez por dia) + pemetrexedo IV (500 mg/m²) + cisplatina (75 mg/m²) ou carboplatina (dose orientada farmacologicamente) no Dia 1 de quatro ciclos de 21 dias, seguido por manutenção com osimertinib (80 mg uma vez por dia) + pemetrexedo (500 mg/m²) a cada 3 semanas vs. osimertinib (80 mg uma vez por dia). AA, acontecimento adverso; CPNPCla/m, cancro do pulmão de células não pequenas localmente avançado/metastático; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; IC, intervalo de confiança; IV, intravenoso; m, mediana; QT, quimioterapia; QT-Pt, QT à base de platina; RECIST v1.1, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, versão 1.1; RR, relação de risco; SLP, sobrevida livre de progressão; SNC, sistema nervoso central. 1. Planchard D, et al. *N Engl J Med*. 2023; 389: 1935–48; 2. NCT04035486. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035486?term=NCT04035486&rank=1> (acedido em 16 de julho de 2024).

MARIPOSA: mediana de seguimento de 22 meses¹⁻³



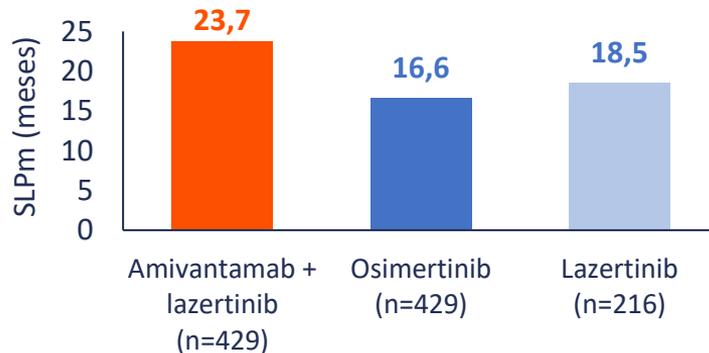
Ensaio de fase III de amivantamab + lazertinib vs. osimertinib* no CPNPC avançado com mutações no *EGFR*

População do ensaio

- CPNPCla/m
- Sem terapêutica sistémica prévia
- Deleção do exão 19 ou L858R do *EGFR*
- Doença do SNC assintomática ou estável
- Sem DPI prévia

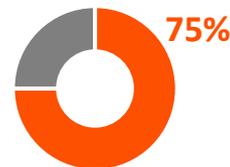
Resultados de eficácia primária

SLP por BICR de acordo com RECIST v1.1

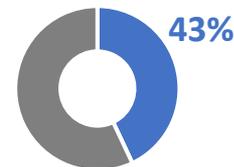


Segurança: AA de grau ≥ 3

Amivantamab + lazertinib (n=421)



Osimertinib (n=428)



TEV: taxas aumentadas com amivantamab + lazertinib (sobretudo de grau 1 ou 2)

Reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 30% (IC de 95% 0,58 a 0,85, $p < 0,001$). Benefício na SLP observado em todos os subgrupos, incluindo idade, sexo, raça, historial de tabagismo, mutações clássicas no *EGFR* e MC (18,3 vs. 13,0 meses)

*Os doentes foram aleatorizados 2:2:1 para as seguintes coortes: Braço A — terapêutica combinada com amivantamab 1 050 mg IV (ou 1 400 mg se peso > 80 kg) semanalmente durante 4 semanas e, depois, a cada 2 semanas, mais lazertinib 240 mg diariamente; Braço B — osimertinib 80 mg diariamente; Braço C — lazertinib 240 mg diariamente.

AA, acontecimento adverso; BICR, revisão central independente em ocultação; CPNPCla/m, cancro do pulmão de células não pequenas localmente avançado/metastático;

DPI, doença pulmonar intersticial; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; IC, intervalo de confiança; IV, intravenoso; m, mediana; MC, metástases cerebrais;

RECIST v1.1, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, versão 1.1; SLP, sobrevida livre de progressão; TEV, tromboembolismo venoso.

1. Cho BC, et al. Apresentado em: Congresso da ESMO 2023, Madrid, Espanha. 20 a 25 de outubro de 2023. Resumo LBA14; 2. Brazel D, Nagasaka M. *Lung Cancer (Auckl)*. 2024; 15: 41–7;

3. NCT04487080. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04487080> (acedido em 16 de julho de 2024).

MARIPOSA: análise de subgrupos de alto risco^{1,2}



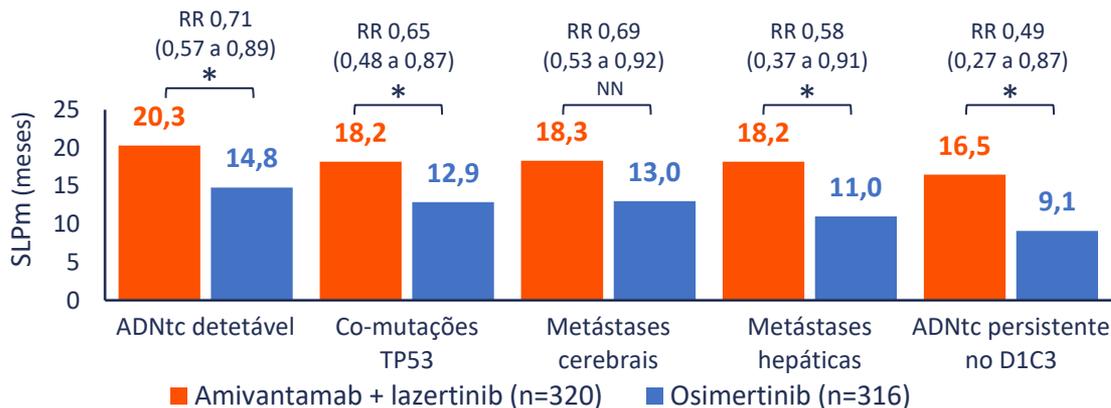
Análise secundária de exploração dos resultados de eficácia com amivantamab + lazertinib vs. osimertinib em doentes com doença de alto risco

População da análise do subgrupo

Na avaliação inicial, 89% (n=636) dos doentes com CPNPC com mutações no *EGFR* tinham ≥ 1 característica de alto risco

- **ADNtc detetável por NGS:** 85%
- **Co-mutações *TP53*:** 54%
- **Metástases cerebrais:** 41%
- **Metástases hepáticas:** 16%
- **ADNtc persistente no D1C3:** 15%

Resultados de eficácia: SLPm de acordo com RECIST v1.1



Os resultados de SLP foram melhores entre os doentes de alto risco que receberam amivantamab + lazertinib vs. osimertinib

Os intervalos a seguir aos RR denotam intervalos de confiança de 95%. *p nominal <0,05.

ADNtc, ADN tumoral circulante; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; D1C3, Dia 1 do Ciclo 3; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; m, mediana; NGS, sequenciação de nova geração; NN, não notificado; RECIST v1.1, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, versão 1.1; RR, relação de risco;

SLP, sobrevida livre de progressão; TP53, proteína tumoral p53.

1. Felip E, et al. *Ann Oncol*. 2024. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.541 [publicação eletrónica antes da impressão]; 2. Cho BC, et al. *N Engl J Med*. 2024 (anexo complementar).

doi: 10.1056/NEJMoa2403614 [publicação eletrónica antes da impressão].

HERTHENA-Lung01: análise primária^{1,2}



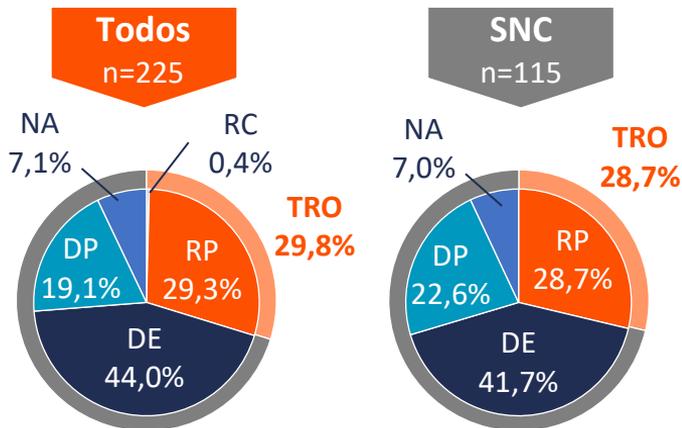
Ensaio de fase II de patritumab deruxtecano (HER3-Dxd)* no CPNPC avançado com mutações no *EGFR*

População do ensaio

- Progressão do tumor com ≥ 1 EGFR-TKI (osimertinib) + ≥ 1 QT-Pt
- Del. do exão 19 ou mutações ativadoras L858R no *EGFR*
- Metástases cerebrais clinicamente inativas/tratadas
- Sem evidência anterior ou atual de DPI
- ECOG PS 0 ou 1

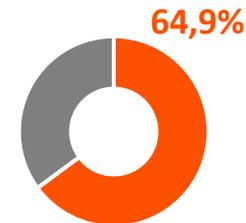
Resultados de eficácia primária

TRO confirmada por BICR de acordo com RECIST v1.1

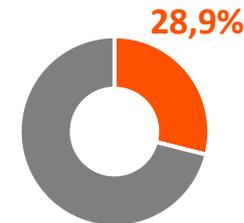


Segurança (n=225)

AA de grau ≥ 3



AA de grau ≥ 4



- A maioria dos AA frequentes de grau ≥ 3 foram toxicidades hematológicas
- DPI: 5,3% (sobretudo de grau 1 ou 2)

*Um de dois esquemas de dose HER3-Dxd administrado por via intravenosa uma vez a cada 3 semanas. Os doentes do braço 1 receberam um regime de dose fixa de 5,6 mg/kg. Os doentes do braço 2 receberam um regime de ajuste ascendente da dose: 3,2 mg/kg no dia 1 do ciclo 1; 4,8 mg/kg no dia 1 do ciclo 2; 6,4 mg/kg no dia 1 do ciclo 3 e ciclos subsequentes.

Os resultados apresentados referem-se ao braço 1.

AA, acontecimento adverso; BICR, revisão central independente em ocultação; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; DE, doença estável; DP, doença progressiva; DPI, doença pulmonar intersticial; ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group); EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; HER3, recetor 3 do fator de crescimento epidérmico humano; NA, não avaliável; QT-Pt, quimioterapia à base de platina; RC, resposta completa; RECIST v1.1, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, versão 1.1; RP, resposta parcial; SNC, sistema nervoso central; TKI, inibidor da tirosina quinase; TRO, taxa de resposta objetiva. 1. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023; 41: 5363–75; 2. NCT05338970. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05338970> (acedido em 16 de julho de 2024).

MARIPOSA-2: resultados primários^{1,2}



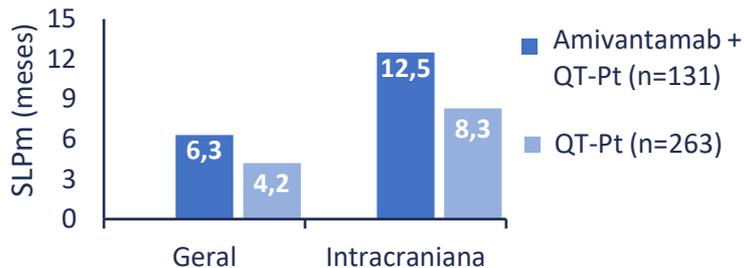
Ensaio de fase III de amivantamab IV + QT-Pt ± lazertinib vs. QT-Pt* no CPNPC avançado com mutações no *EGFR* após insucesso de EGFR-TKI

População do ensaio

- CPNPCla/m
- Deleção do exão 19 ou exão 21 L858R do *EGFR*
- Progressão do tumor durante ou imediatamente após osimertinib
- Doença do SNC clinicamente estável ou assintomática

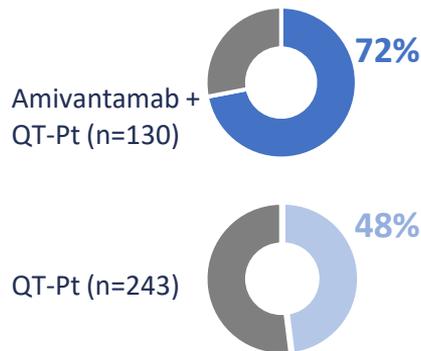
Resultados de eficácia primária

SLP do regime duplo vs. QT-Pt por BICR de acordo com RECIST v1.1



Duplo: RR para progressão da doença ou morte (0,48, IC de 95%, 0,36–0,64, p<0,001)

Segurança: AA de grau ≥ 3



*Amivantamab 1 400 mg IV (1 750 mg para peso corporal ≥ 80 kg) semanalmente durante as primeiras 4 semanas e, depois, 1 750 mg (2 100 mg para peso corporal ≥ 80 kg) a cada 3 semanas, começando no ciclo 3 (semana 7). Lazertinib oral 240 mg por dia. Quimioterapia IV no início de cada ciclo, com 500 mg/m² de pemetrexedo administrados em cada ciclo, e carboplatina numa AUC 5 nos primeiros quatro ciclos. AA, acontecimento adverso; AUC, área sob a curva; BICR, revisão central independente em ocultação; CPNPCla/m, cancro do pulmão de células não pequenas localmente avançado/metastático; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; IC, intervalo de confiança; IV, intravenoso; m, mediana; QT-Pt, quimioterapia à base de platina; RECIST v1.1, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, versão 1.1; RR, relação de risco; SLP, sobrevida livre de progressão; SNC, sistema nervoso central; TKI, inibidor da tirosina quinase.

1. Passaro A, et al. *Ann Oncol*. 2024; 35: 77–90; 2. NCT04988295. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988295?term=NCT04988295&rank=1> (acedido em 16 de julho de 2024).

PALOMA-3: resultados primários



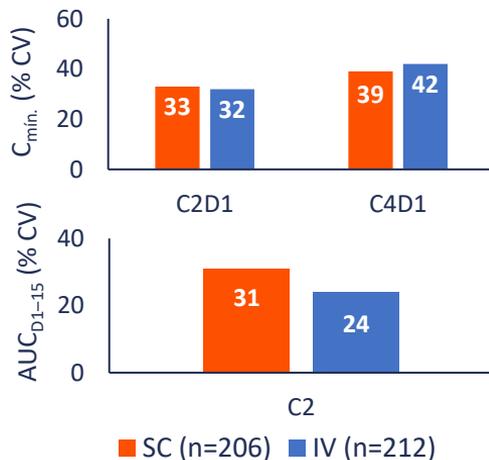
Ensaio global de fase III de amivantamab SC vs IV + lazertinib* no CPNPC avançado com mutações no *EGFR* após progressão da doença com osimertinib e QT-Pt

População do ensaio

- CPCNPiA/m
- Del. do exão 19 ou mutações L858R do exão 21 no *EGFR*
- Progressão durante/após o tratamento com osimertinib (ou outro TKI de terceira geração) e QT-Pt

Resultados coprimários de FC

Alteração da C_{\min} e da AUC_{D1-15}



Segurança

Qualquer AA



99% em todos os grupos

RRP

13%

66%

0,5% (n=1) dos doentes no grupo SC e 4% (n=8) no grupo IV tiveram um acontecimento de grau 3

TEV

9%

14%

A maioria dos acontecimentos ocorreu nos primeiros 4 meses

*Amivantamab 1 600 mg SC (2 240 mg se ≥ 80 kg) semanalmente durante as primeiras 4 semanas e uma vez a cada duas semanas depois disso vs. amivantamab 1 050 mg IV (1 400 mg se ≥ 80 kg) no mesmo esquema, com a primeira perfusão repartida por 2 dias (350 mg no D1C1, o restante no D2C1); ambos os regimes administrados conjuntamente com lazertinib oral (240 mg) diariamente.

AA, acontecimento adverso; AUC_{D1-15} , área sob a curva do ciclo 2, dias 1 a 15; C_{\min} , concentração sérica observada de amivantamab no estado estacionário; C2, ciclo 2; CPCNPiA/m, cancro do pulmão de células não pequenas localmente avançado/metastático; CV, coeficiente de variação; D1C2, dia 1, ciclo 2; D1C4, dia 1, ciclo 4; *EGFR*, recetor do fator de crescimento epidérmico; FC, farmacocinética; IV, intravenoso; QT-Pt, quimioterapia à base de platina; RRP, reação relacionada com a perfusão; SC, subcutâneo; TEV, tromboembolismo venoso; TKI, inibidor da tirosina quinase.

Leigh NB, et al. *J Clin Oncol*. 2024. doi: 10.1200/JCO.24.01001 [publicação eletrónica antes da impressão].

HARMONi-A: primeira análise interina planeada^{1,2}



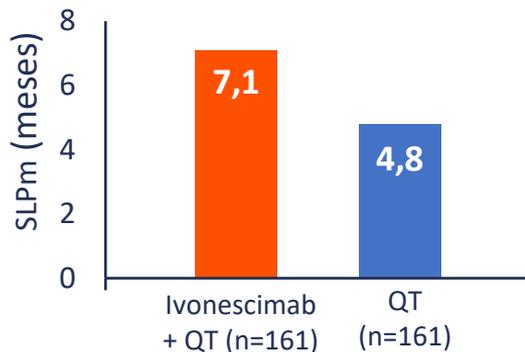
Ensaio de fase III de ivonescimab + QT vs. QT* no CPNPC com mutações no *EGFR* após terapêutica prévia com EGFR-TKI

População do ensaio

- CPNPC Ia/m
- Mutação do *EGFR*
- Progressão do tumor com EGFR-TKI anterior
- Nenhuma outra terapêutica sistêmica prévia
- Doença do SNC estável

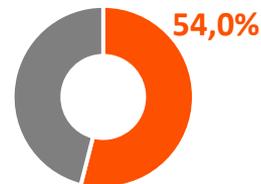
Resultados de eficácia primária

SLP na ITT por CRRi de acordo com RECIST v1.1



Segurança: AA de grau ≥ 3

Ivonescimab + QT
(n=161)



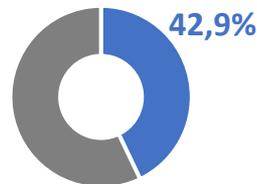
Relacionados com a imunidade

6,2% vs. 2,5%

Relacionados com VEGF

3,1% vs. 2,5%

QT
(n=161)



Benefício na SLP observado em doentes com progressão da doença com EGFR-TKI de terceira geração (RR de 0,48, IC de 95%, 0,35 a 0,66); metástases cerebrais (RR de 0,40, IC de 95%, 0,22 a 0,73); deleção 19 do *EGFR* (RR de 0,48, IC de 95%, 0,32 a 0,73); e mutação T790M positiva (RR de 0,22, IC de 95%, 0,09 a 0,54)

*Ivonescimab (20 mg/kg) mais pemetrexedo (500 mg/m²) e carboplatina (AUC 5) ou placebo mais quimioterapia uma vez a cada 3 semanas durante quatro ciclos.

AA, acontecimento adverso; AUC, área sob a curva; CRRi, Comitê de Revisão Radiográfica Independente; CPNPC Ia/m, cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado/metastático; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; IC, intervalo de confiança; ITT, intenção de tratar; m, mediana; QT, quimioterapia; RECIST v1.1, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, versão 1.1; RR, relação de risco; SLP, sobrevida livre de progressão; SNC, sistema nervoso central; TKI, inibidor da tirosina quinase; VEGF, fator de crescimento epidérmico vascular.

1. Zhang L, et al. Apresentado em: Encontro Anual da ASCO 2024, Chicago, IL, EUA. 31 de maio a 4 de junho de 2024. Resumo 8508;

2. NCT06396065. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05184712> (acedido em 16 de julho de 2024).



CPNPC com mutações no *EGFR*: conhecimentos práticos e implicações para a prática clínica no CPNPC

Dra. Helena Yu

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Nova Iorque, EUA



Caso de um doente: apresentação inicial



Dados demográficos da doente



Idade: 55 anos



Sexo: feminino



Etnia: hispânica



Profissão: professora

Historial médico



Nunca fumou



Estádio IV com deleção do exão 19 do *EGFR*



Anteriormente não tratada para CPNPC



Metástases na pleura, osso e gânglio linfático



Sintomática, com falta de ar devido a derrame pleural

Recomendações das diretrizes: terapêutica de primeira linha

ESMO 2023¹

Primeira linha para CPNPCm em estágio IV com mutação ativadora do *EGFR*

Estado de desempenho 0 a 4

- Osimertinib (**preferido**)
- Gefitinib
- Erlotinib
- Erlotinib + bevacizumab
- Erlotinib + ramucirumab
- Afatinib
- Dacomitinib
- Gefitinib + carboplatina + pemetrexedo

NCCN 2024²

Primeira linha para mutações de deleção do exão 19 ou L858R do exão 21 no *EGFR*

- Osimertinib (**preferido**)
- Osimertinib + pemetrexedo + (cisplatina ou carboplatina) (não escamoso) OU
- Erlotinib
- Afatinib
- Gefitinib
- Dacomitinib
- Erlotinib + ramucirumab
- Erlotinib + bevacizumab

CPNPCm, cancro do pulmão de não pequenas células metastático; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico;

ESMO, European Society for Medical Oncology (Sociedade Europeia de Oncologia Médica); NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023; 34: 339–57; 2. NCCN Guidelines. Cancro do pulmão de não pequenas células. Versão 7.2024. Disponível em: www.nccn.org (acedido em 26 de julho de 2024).

Caso de um doente: tratamento de primeira linha



Dados demográficos da doente



Idade: 55 anos



Sexo: feminino



Etnia: hispânica



Profissão: professora

Historial médico



Nunca fumou



Estádio IV com deleção do exão 19 do *EGFR*



Metástases na pleura, osso e gânglio linfático

Tratamento iniciado



Osimertinib 80 mg QD

Caso de um doente: progressão da doença



Dados demográficos da doente



Idade: 55 anos



Sexo: feminino



Etnia: hispânica



Profissão: professora

Historial médico



Nunca fumou



Estádio IV com deleção do exão 19 do *EGFR*



Metástases na pleura, osso e gânglio linfático

Historial do tratamento



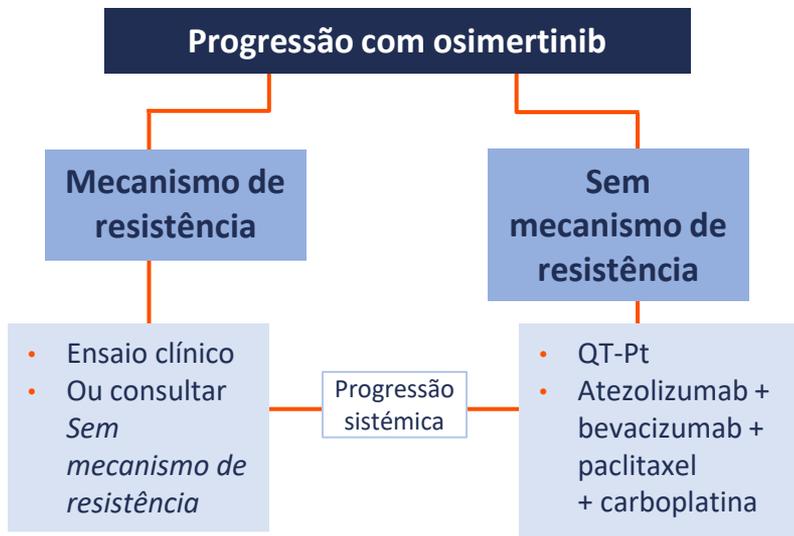
Osimertinib 80 mg QD



Progressão com metástases cerebrais aos 18 meses

Recomendações das diretrizes: terapêutica de segunda linha

ESMO 2023¹



NCCN 2024²



ESMO, European Society for Medical Oncology (Sociedade Europeia de Oncologia Médica); NCCN, National Comprehensive Cancer Network; QT-Pt, quimioterapia à base de platina; RCE, radiocirurgia estereotáxica; SNC, sistema nervoso central.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023; 34: 339–57. 2. NCCN Guidelines. Cancro do pulmão de não pequenas células. Versão 7.2024. Disponível em: www.nccn.org (acedido em 26 de julho de 2024).