

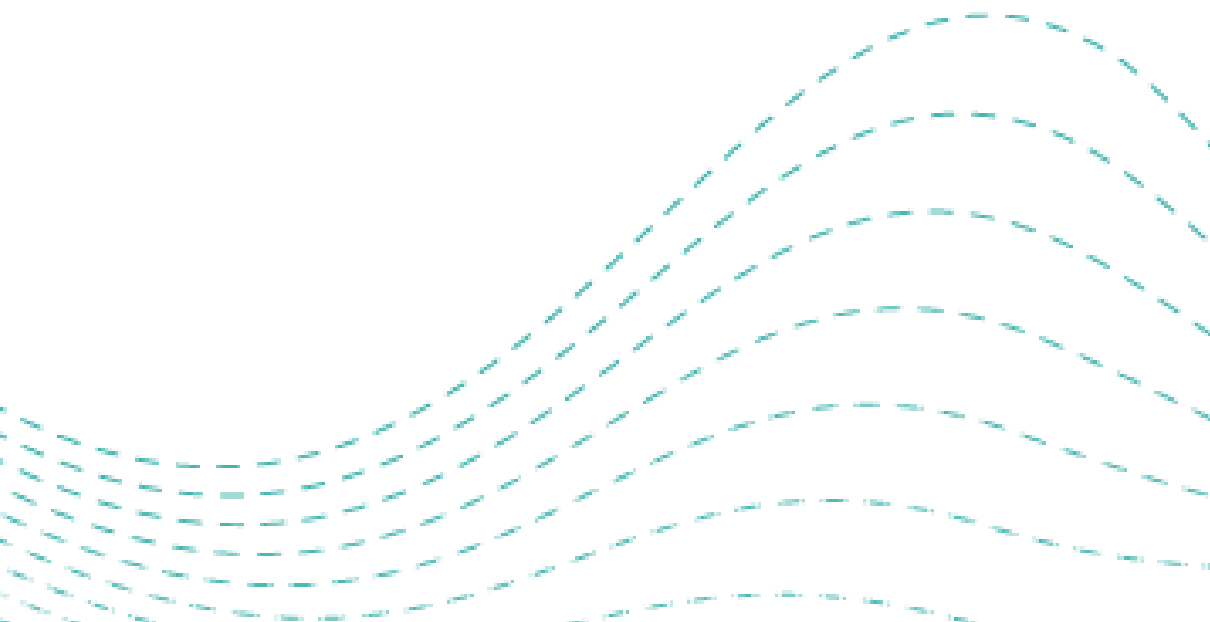


CAPÍTULO 12

Zhou C, Tang KJ, Cho BC *et al*; PAPILLON Investigators. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. N Engl J Med. 2023;389(22):2039-51.

por **Victor Gondim**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); especialização e residência médica em Oncologia/Cancerologia Clínica pelo Instituto Nacional de Câncer (Inca); oncologista clínico no Grupo COI/Américas Oncologia; coordenador do Grupo de Oncologia Torácica no Grupo COI/Américas; pesquisador do Instituto de Educação, Pesquisa e Gestão em Saúde



ABSTRACT

BACKGROUND

Amivantamab has been approved for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertions who have had disease progression during or after platinum-based chemotherapy. Phase I data showed the safety and antitumor activity of amivantamab plus carboplatin-pemetrexed (chemotherapy). Additional data on this combination therapy are needed.

METHODS

In this phase III, international, randomized trial, we assigned in a 1:1 ratio patients with advanced NSCLC with EGFR exon 20 insertions who had not received previous systemic therapy to receive intravenous amivantamab plus chemotherapy (amivantamab-chemotherapy) or chemotherapy alone. The primary outcome was progression-free survival according to blinded independent central review. Patients in the chemotherapy group who had disease progression were allowed to cross over to receive amivantamab monotherapy.

RESULTS

A total of 308 patients underwent randomization (153 to receive amivantamab-chemotherapy and 155 to receive chemotherapy alone). Progression-free survival was significantly longer in the amivantamab-chemotherapy group than in the chemotherapy group (median, 11.4 months and 6.7 months, respectively; hazard ratio for disease progression or death, 0.40; 95% CI; 0.30-0.53; $p < 0.001$). At 18 months, progression-free survival was reported in 31% of the patients in the amivantamab-chemotherapy group and in 3% in the chemotherapy group; a complete or partial response at data cutoff was reported in 73% and 47%, respectively (rate ratio, 1.5; 95% CI; 1.32-1.68; $p < 0.001$). In the interim overall survival analysis (33% maturity), the hazard ratio for death for amivantamab-chemotherapy as compared with chemotherapy was 0.67 (95% CI; 0.42-1.09; $p = 0.11$). The predominant adverse events associated with amivantamab-chemotherapy were reversible hematologic and EGFR-related toxic effects; 7% of patients discontinued amivantamab owing to adverse reactions.

CONCLUSIONS

The use of amivantamab-chemotherapy resulted in superior efficacy as compared with chemotherapy alone as first-line treatment of patients with advanced NSCLC with EGFR exon 20 insertions.

ANÁLISE DO ESTUDO

Com o constante avanço no entendimento da biologia tumoral e suas alterações genético-moleculares, são identificadas cada vez mais mutações *drivers* oncogênicas, que permitem o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas visando a tais aberrações. As alterações no gene EGFR estão entre as mais frequentes mutações de ativação no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo as inserções no éxon 20 o terceiro tipo mais comum de mutação nesse gene, com dados de prevalência reportados de 6% a 12% de todos os CPNPC EGFR-mutados, correspondendo a cerca de 2% a 3% dos casos de CPNPC avançado¹.

Devido a alterações na conformação tridimensional da proteína, precisamente no sítio de ativação quinase, o que limita a ligação dos inibidores de tirosina-quinase (TKI), os CPNPC com inserções no éxon 20 do EGFR não apresentam boa resposta aos TKI aprovados para o tratamento de pacientes com mutações comuns do EGFR. Então, por muitas décadas, a quimioterapia baseada em platina permaneceu como tratamento padrão de primeira linha para essa subpopulação, com discutível associação de imunoterapia ao esquema².

Com desfechos como taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) aquém das vistas na população de pacientes com CPNPC EGFR não mutados ou EGFR mutados clássicos, permaneceu mandatória a busca por alternativas de tratamentos visando a esse subgrupo³.

O amivantamabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado biespecífico com capacidade de ligação aos domínios extracelulares dos receptores EGFR e MET (*mesenchymal-epithelial transition factor*), assim inibindo a interação com os respectivos ligantes e prevenindo a ativação de ambos os receptores. Dessa forma, a droga passa a desempenhar múltiplos mecanismos de ação para o seu efeito terapêutico, tais como: inibição da ativação da via de sinalização; redução dos receptores, por estimular degradação e trogocitose; citotoxicidade celular mediada por anticorpo, por meio de células *natural killer*; entre outros.

O estudo de fases I e II CHRYSALIS já havia demonstrado taxa de resposta objetiva de 40% e duração mediana de resposta de 11,1 meses, além de SLP e SG medianas de 8,3 meses e 22,8 meses, respectivamente, no cenário de CPNPC avançado com inserções no éxon 20 do gene EGFR após progressão a um esquema de quimioterapia baseada em platina⁴. Tais dados levaram à aprovação da droga nessa indicação por diversas agências regulatórias no mundo, inclusive no Brasil. A combinação de amivantamabe e carboplatina + pemetrexede já havia sido avaliada em 20 pacientes de uma das coortes do estudo CHRYSALIS, com perfil de segurança consistente com cada agente e manejável⁴.

O estudo PAPILLON avaliou pacientes com CPNPC avançado com inserções no éxon 20 do EGFR sem tratamento prévio. Cabe destacar que foram permitidos pacientes que tivessem sido tratados brevemente com algum TKI aprovado para EGFR mutado (como gefitinibe, erlotinibe ou osimertinibe, por exemplo) sem resposta documentada. Também eram permitidos pacientes com metástases cerebrais, desde que assintomáticos e sem uso de corticosteroides até duas semanas antes da randomização, o que é sempre um critério que merece atenção nessa população, sabidamente de maior risco para metástases em sistema nervoso central (SNC)⁵.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber amivantamabe-quimioterapia ou quimioterapia isolada em ciclos de 21 dias (amivantamabe na dose de 1.400mg ou, se peso $\geq$ 80kg, 1.750mg, semanalmente nas primeiras quatro semanas, com primeira infusão dividida em dois dias). É importante salientar que foi permitido cruzamento dos pacientes no braço da quimioterapia isolada após progressão para receber amivantamabe em monoterapia⁵.

O estudo alcançou seu desfecho primário (SLP) com superioridade para o grupo amivantamabe-quimioterapia (benefício observado em todos os subgrupos), além de uma taxa maior de resposta objetiva. Os dados de SG, ainda não maduros (33% de maturidade), avaliados em análise interina, mostram clara tendência de superioridade para o braço da combinação, com HR de 0,67, com destaque para o fato de que o maior risco de morte no braço de quimioterapia isolado permaneceu, mesmo com 66% dos pacientes do grupo tendo recebido amivantamabe em monoterapia após progressão⁵.

Apesar dos importantes resultados alcançados, devemos nos atentar quanto ao perfil de toxicidade dessa combinação. A incidência de reações infusionais foi de 42% no grupo amivantamabe-quimioterapia e de 1% no grupo quimioterapia, com efeitos adversos levando a interrupção de dose reportada em 69% dos pacientes, redução de dose em 48% e descontinuidade em 24% no grupo amivantamabe-quimioterapia (com taxas no grupo de quimioterapia de 36%, 23% e 16%, respectivamente). A maioria dos efeitos adversos de grau 3 ou superior foram efeitos cutâneos relacionados ao alvo EGFR, requerendo atenção no manejo dessa droga, além do cuidado no protocolo e na educação da equipe de saúde nas primeiras infusões⁵.

Este estudo, além de dados de eficácia para uma nova modalidade terapêutica, traz à luz uma relevante discussão sobre a importância da testagem genético-molecular (e da adequada metodologia do teste) nos pacientes com CPNPC no cenário metastático. Ensaios por PCR (*polymerase chain reaction*) podem perder até 50% dos casos desse tipo de mutação (inserções no éxon 20 do gene EGFR) por conta de uma incapacidade do teste em capturar toda a variabilidade de subtipos

de inserções, sendo a metodologia mais indicada, tanto pela sensibilidade quanto pelo custo-efetividade, a análise por NGS (*next-generation sequencing*)⁶.

MENSAGEM FINAL

O estudo PAPILLON mudou o padrão de tratamento para os pacientes com CPNPC com mutação de inserção no éxon 20 do gene EGFR, trazendo para o cenário de primeira linha uma inovadora estratégia terapêutica com o regime de quimioterapia baseada em platina associada ao amivantamabe – um anticorpo monoclonal biespecífico com ação sobre receptores EGFR e MET. O estudo representou um marco na Oncologia Torácica ao reconhecer o benefício de uma nova estratégia de terapia-alvo a uma população com prognóstico reservado.

REFERÊNCIAS

1. Van Sanden S, Murton M, Bobrowska A *et al.* Prevalence of epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer in Europe: a pragmatic literature review and meta-analysis. *Target Oncol.* 2022;17(2):153-66.
2. Girard N, Minchom A, Ou SI *et al.* Comparative clinical outcomes between EGFR ex20ins and wildtype NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Lung Cancer.* 2022;23(7):571-7.
3. Bazhenova L, Minchom A, Viteri S *et al.* Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer.* 2021;162:154-61.
4. Park K, Haura EB, Leighl NB *et al.* Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. *J Clin Oncol.* 2021;39(30):3391-402.
5. Zhou C, Tang KJ, Cho BC *et al.*; PAPILLON Investigators. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med.* 2023;389(22):2039-51.
6. Viteri S, Minchom A, Bazhenova L *et al.* Frequency, underdiagnosis, and heterogeneity of epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations using real-world genomic datasets. *Mol Oncol.* 2023;17(2):230-7.