



CAPÍTULO 13

Passaro A, Wang J, Wang Y *et al*; MARIPOSA-2 Investigators. 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. Ann Oncol. 2024;35(1):77-90.

por **Danielli Matias**

Oncologista da Clínica de Oncologia de Natal; pesquisadora na Liga Norte-Rio-Grandense contra o Câncer; membro do Comitê de Pesquisa Clínica da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); membro do Comitê de Tórax do Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG); dedicada à Oncologia Torácica e Mama; pós-graduação em Neuro-Oncologia; membro do International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL), da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e da European Society for Medical Oncology (ESMO)

ABSTRACT

BACKGROUND

Amivantamab plus carboplatin-pemetrexed (chemotherapy) with and without lazertinib demonstrated antitumor activity in patients with refractory epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in phase I studies. These combinations were evaluated in a global phase III trial.

PATIENTS AND METHODS

A total of 657 patients with EGFR-mutated (exon 19 deletions or L858R) locally advanced or metastatic NSCLC after disease progression on osimertinib were randomized 2:2:1 to receive amivantamab-lazertinib-chemotherapy, chemotherapy, or amivantamab-chemotherapy. The dual primary end points were progression-free survival (PFS) of amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy. During the study, hematologic toxicities observed in the amivantamab-lazertinib-chemotherapy arm necessitated a regimen change to start lazertinib after carboplatin completion.

RESULTS

All baseline characteristics were well balanced across the three arms, including by history of brain metastases and prior brain radiation. PFS was significantly longer for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy (HR for disease progression or death, 0.48 and 0.44, respectively; $p < 0.001$ for both; median of 6.3 and 8.3 versus 4.2 months, respectively). Consistent PFS results were seen by investigator assessment (HR for disease progression or death, 0.41 and 0.38 for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy, respectively; $p < 0.001$ for both; median of 8.2 and 8.3 versus 4.2 months, respectively). Objective response rate was significantly higher for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy (64% and 63% versus 36%, respectively; $p < 0.001$ for both). Median intracranial PFS was 12.5 and 12.8 versus 8.3 months for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy (HR for intracranial disease progression or death, 0.55 and 0.58, respectively). Predominant adverse events (AEs) in the amivantamab-containing regimens were hematologic, EGFR-, and MET-related toxicities. Amivantamab-chemotherapy had lower rates of hematologic AEs than amivantamab-lazertinib-chemotherapy.

CONCLUSIONS

Amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy improved PFS and intracranial PFS versus chemotherapy in a population with limited options after disease progression on osimertinib. Longer follow-up is needed for the modified amivantamab-lazertinib-chemotherapy regimen.

ANÁLISE DO ESTUDO

O estudo MARIPOSA II trouxe uma resposta que ainda não havia sido respondida por outros estudos clínicos, sobre sequenciamento de tratamento em pacientes com mutação ativadoras em EGFR. Após a incorporação dos inibidores de tirosina-quinase (TKI) de terceira geração na primeira linha de tratamento dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático demonstrar taxas de sobrevida global (SG) de 38,6 meses e o tratamento na segunda linha com osimertinibe para aqueles com mecanismo de resistência em T790M seguirem com sobrevida global de 26,8 meses, a melhor terapia após progressão nesses pacientes permanecia indeterminada.

Os principais mecanismos conhecidos de resistência aos TKIs de terceira geração são as alterações no gene MET e as modificações no próprio EGFR. O amivantamabe é um anticorpo monoclonal biespecífico com alta afinidade para os receptores de EGFR e MET, possuindo característica de ligação no domínio extracelular da via MET, além de ação de trogocitose de receptores celulares, ativação do sistema imune e bloqueio da sinalização oncogênica em EGFR e MET.

Neste estudo, foram utilizados dois braços experimentais: amivantamabe associado à quimioterapia ou, no esquema triplo, associado também a outro TKI de terceira geração (lazertinibe). O braço controle foi a quimioterapia (combinação de platina). Os resultados foram positivos em taxa de resposta e sobrevida livre de progressão (SLP), demonstrando um excelente controle de doença, com taxas de SLP de 8,2 e 8,3 meses, respectivamente, nessa população de pacientes pós-progressão a osimertinibe¹. O estudo não exigia rebiópsia para demonstrar os mecanismos de resistência em MET ou EGFR, uma vez que, em estudo prévio, estes não foram preditivos de resposta². Foi permitida a inclusão de pacientes com metástases cerebrais assintomáticas e estáveis.

Os pacientes foram randomizados em três braços para receber o esquema triplo de lazertinibe 240mg, amivantamabe (dose fixa dependente do peso: < 80kg ou > 80kg) e quimioterapia com pemetrexede e carboplatina ou o esquema duplo, retirando o lazertinibe. Dois pontos importantes: eram permitidos apenas quatro ciclos de quimioterapia com a carboplatina e, após análise de toxicidade gastrointestinal e hematológica, houve modificação do protocolo, com orientação para iniciar o lazertinibe apenas após o término dos ciclos da carboplatina¹.

A SLP foi o objetivo principal do estudo. Taxa de resposta objetiva, duração de resposta, SG, SLP cerebral e segurança foram objetivos secundários. O principal motivo de descontinuação do tratamento foi progressão de doença, sendo essa praticamente o dobro no grupo da quimioterapia isolada¹.

Os resultados confirmaram o benefício para os braços experimentais de combinação com amivantamabe, reduzindo em mais de 50% o risco de progressão

ou morte quando comparados à quimioterapia isolada. Os dados com os dois esquemas (triplo e duplo) contendo amivantamabe foram bem semelhantes, com HR de 0,38 e 0,41, respectivamente. Na avaliação de taxa de resposta, o esquema duplo apresentou 64%, enquanto a adição do lazertinibe manteve a taxa de resposta em 63%, comparada com apenas 36% da quimioterapia. Os dados de SG ainda estavam imaturos no momento da publicação. Houve também benefício importante nas taxas de SLP intracraniana, independentemente da adição do lazertinibe, demonstrando uma possível ação intracraniana do amivantamabe¹.

Em relação à toxicidade, a maioria dos eventos adversos de grau 3 foram hematológicos, com anemia, trombocitopenia e leucopenia. Atenção deve ser dada a eventos específicos do amivantamabe, como reações infusionais, que ocorreram em cerca de 50% dos pacientes, eventos tromboembólicos e toxicidade cutânea (mais frequentes na associação tripla)¹.

Levando em consideração esses resultados, pode-se concluir que não houve praticamente ganho em adicionar o lazertinibe à quimioterapia associada ao amivantamabe, após a progressão ao osimertinibe, sendo preferido o esquema duplo. A formulação subcutânea do amivantamabe, avaliada em estudos subsequentes, parece reduzir a incidência de reações infusionais³.

MENSAGEM FINAL

O estudo MARIPOSA II contribuiu para a história da Oncologia Torácica por incorporar à prática clínica uma nova classe de medicamentos – os anticorpos biespecíficos, representados pelo amivantamabe. Também demonstrou o benefício de uma nova linha terapêutica para pacientes com CPNPC e mutações ativadoras de EGFR, após resistência aos inibidores de tirosina-quinase de EGFR de terceira geração.

REFERÊNCIAS

1. Passaro A, Wang J, Wang Y *et al*; MARIPOSA-2 Investigators. 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. *Ann Oncol*. 2024;35(1):77-90.
2. Besse B, Baik CS, Marmarelis ME *et al*. Predictive biomarkers for treatment with amivantamab plus lazertinib among EGFR-mutated NSCLC in the post-osimertinib setting: analysis of tissue IHC and ctDNA NGS. *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl.16):9013.
3. Leigh NB, Akamatsu H, Lim SM *et al*; PALOMA-3 Investigators. Subcutaneous *versus* intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory EGFR-mutated NSCLC: primary results from the phase 3 PALOMA-3 Study. *J Clin Oncol*. 2024;JCO2401001.