



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

PAUTADO PULMÓN 2024

DÍA 1

DR MAURICIO CUELLO
DRA CLARA RODRIGUEZ
DR MATHÍAS JELDRES
DR JOAQUÍN MANZANARES // DRA LUCIANA GARCÍA

NOTA DE CONFIDENCIALIDAD

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido.

Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene, está estrictamente prohibida, salvo en caso de aprobación por la dirección del servicio.

Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

- El Servicio de Oncología Clínica recibe apoyos económicos para su funcionamiento y mantenimiento de Laboratorios Astrazeneca y Roche

Mauricio Cuello:

- Recibió pagos por concepto de advisory y exposiciones de Roche y Bristol Myers Squibb (Nolver)
- Participa en programas de acceso expandido de productos de Roche
- Es IP de proyectos con financiación de Roche, Cibeles, y Astra Zeneca. Estos fondos son dirigidos al GOCUR

Clara Rodriguez:

- Recibió pagos por concepto de advisory y exposiciones de Roche y Bristol Myers Squibb (Nolver)
- Recibió apoyo para capacitación por parte de Roche y Cibeles
- Participa en proyectos con financiación de Roche. Estos fondos son dirigidos al GOCUR

Mathias Jeldres:

- Recibió pagos por concepto de advisory de Bristol Myers Squibb (Adium).
- Recibió pagos por exposiciones de Roche.
- Recibió apoyo para capacitación por parte de Roche, Cibeles y Adium.
- Javier D'Angelo, Joaquín Manzanares, Luciana García, Alejandra Peña, y Paula Alvarez: declaran no tener conflictos de interés.

AGENDA

DIA 1:

- Flaura 2
- Mariposa
- Mariposa 2
- Papillon
- Actualización de Crown

• DIA 2:

- Checkmate 77T
- Aegian
- Adriatic
- Actualización Checkmate 816

DIA 3:

- Alina
- Laura
- Libreto

AGENDA

Estudios Día 1:

- Flaura 2: Osimertinib + PQT vs osimertinib primera línea CPNCP EGFRm
- Mariposa: Amivantamab + lazertinib primera línea CPNCP EGFRm
- Mariposa 2: Amivantamab +/- lazertinib + QT segunda línea CPNCP EGFRm
- Papillon: Amivantamab + QT primera línea CPNCP EGFRm

Actualizaciones

- Crown: Lorlatinib primera línea CPNCP avanzado *ALK* -positivo

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 23, 2023

VOL. 389 NO. 21

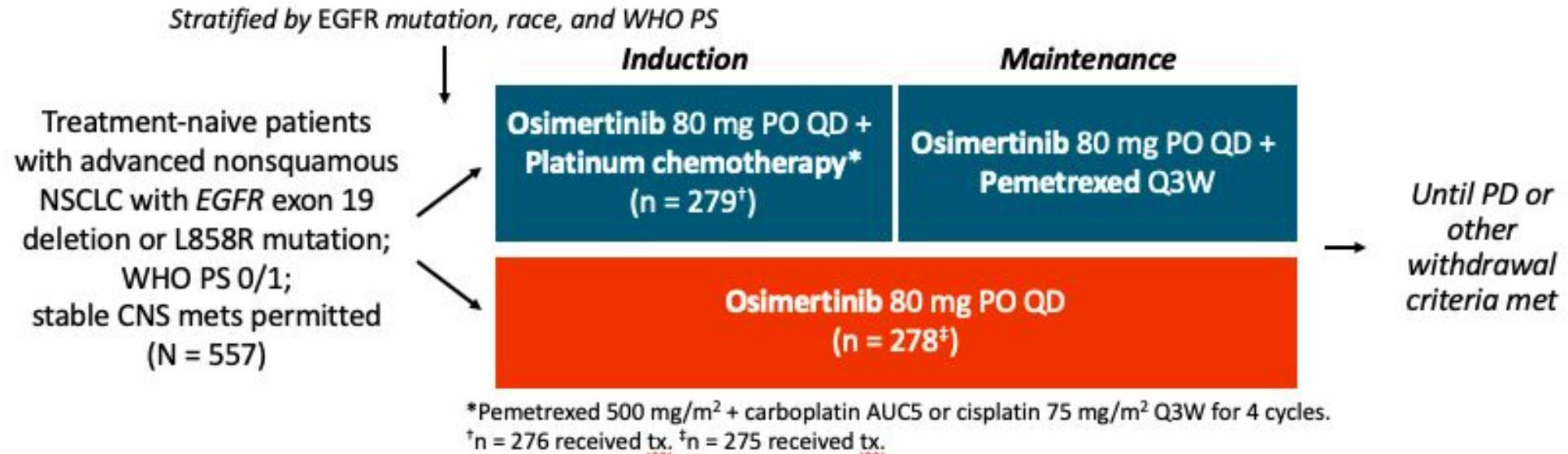
Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC

D. Planchard, P.A. Jänne, Y. Cheng, J.C.-H. Yang, N. Yanagitani, S.-W. Kim, S. Sugawara, Y. Yu, Y. Fan, S.L. Geater, K. Laktionov, C.K. Lee, N. Valdiviezo, S. Ahmed, J.-M. Maurel, I. Andrasina, J. Goldman, D. Ghiorghiu, Y. Rukazenkov, A. Todd, and K. Kobayashi, for the FLAURA2 Investigators*

Estudio fase III, internacional, abierto, aleatorizado

DISEÑO DE ESTUDIO

- Global, randomized, open-label phase III study (data cutoff: April 3, 2023)



- Primary endpoint:** investigator-assessed PFS (RECIST v1.1)
- Key secondary endpoints:** ORR, DoR, DCR, OS, PFS2, HRQoL, safety

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

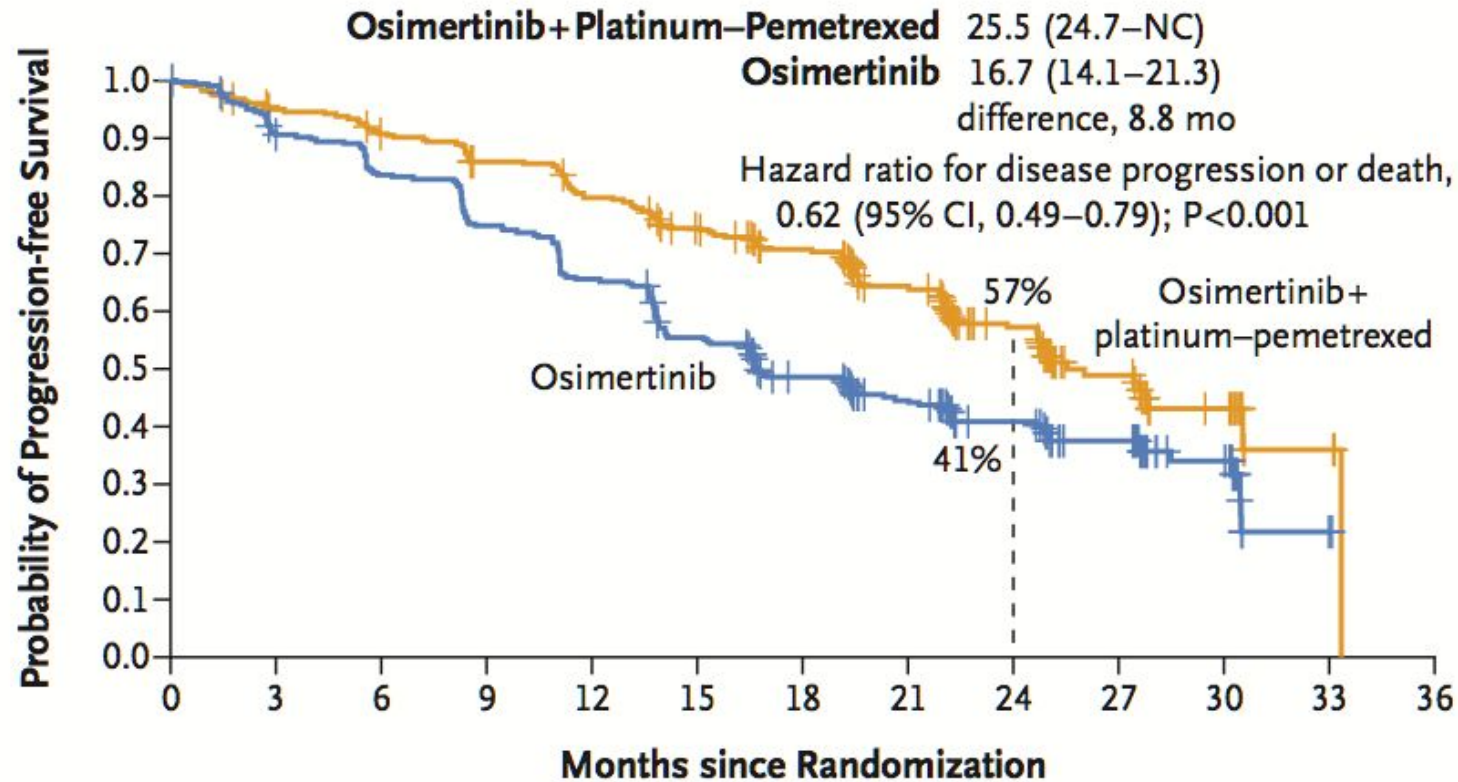
Characteristic	Osimertinib+ Platinum–Pemetrexed (N=279)	Osimertinib Monotherapy (N=278)
Median age (range) — yr	61 (26–83)	62 (30–85)
Sex — no. (%)		
Male	106 (38)	109 (39)
Female	173 (62)	169 (61)
Race or ethnic group — no. (%)†		
Asian	179 (64)	176 (63)
White	74 (27)	83 (30)
American Indian or Alaska Native	11 (4)	6 (2)
Black	2 (1)	3 (1)
Other	13 (5)	10 (4)
WHO performance-status score — no. (%)‡		
0	104 (37)	102 (37)
1	174 (62)	176 (63)
2	1 (<1)	0
Histologic characteristics — no. (%)		
Adenocarcinoma	275 (99)	275 (99)
Adenosquamous carcinoma	2 (1)	0
Other	2 (1)	3 (1)

EGFR mutation at randomization — no. (%)§		
Exon 19 deletion	169 (61)	168 (60)
L858R mutation	106 (38)	107 (38)
Both exon 19 deletion and L858R mutation	3 (1)	1 (<1)
Unknown	1 (<1)	2 (1)
Disease extent at trial entry — no. (%)		
Locally advanced	14 (5)	7 (3)
Metastatic	265 (95)	271 (97)
CNS metastases — no. (%)¶		
Yes	116 (42)	110 (40)
No	163 (58)	168 (60)
Extrathoracic metastases — no. (%) **		
Yes	147 (53)	149 (54)
No	132 (47)	129 (46)
Liver metastases — no. (%) **		
Yes	43 (15)	66 (24)
No	236 (85)	212 (76)
Bone and locomotor-system metastases — no. (%)		
Yes	132 (47)	142 (51)
No	147 (53)	136 (49)
Median baseline tumor size (range) — mm††	57 (10–284)	57 (11–221)

RESULTADOS

SLP OSIMERTINIB-QT VS OSIMERTINIB

Median (95% CI)
mo



Mediana de seguimiento:

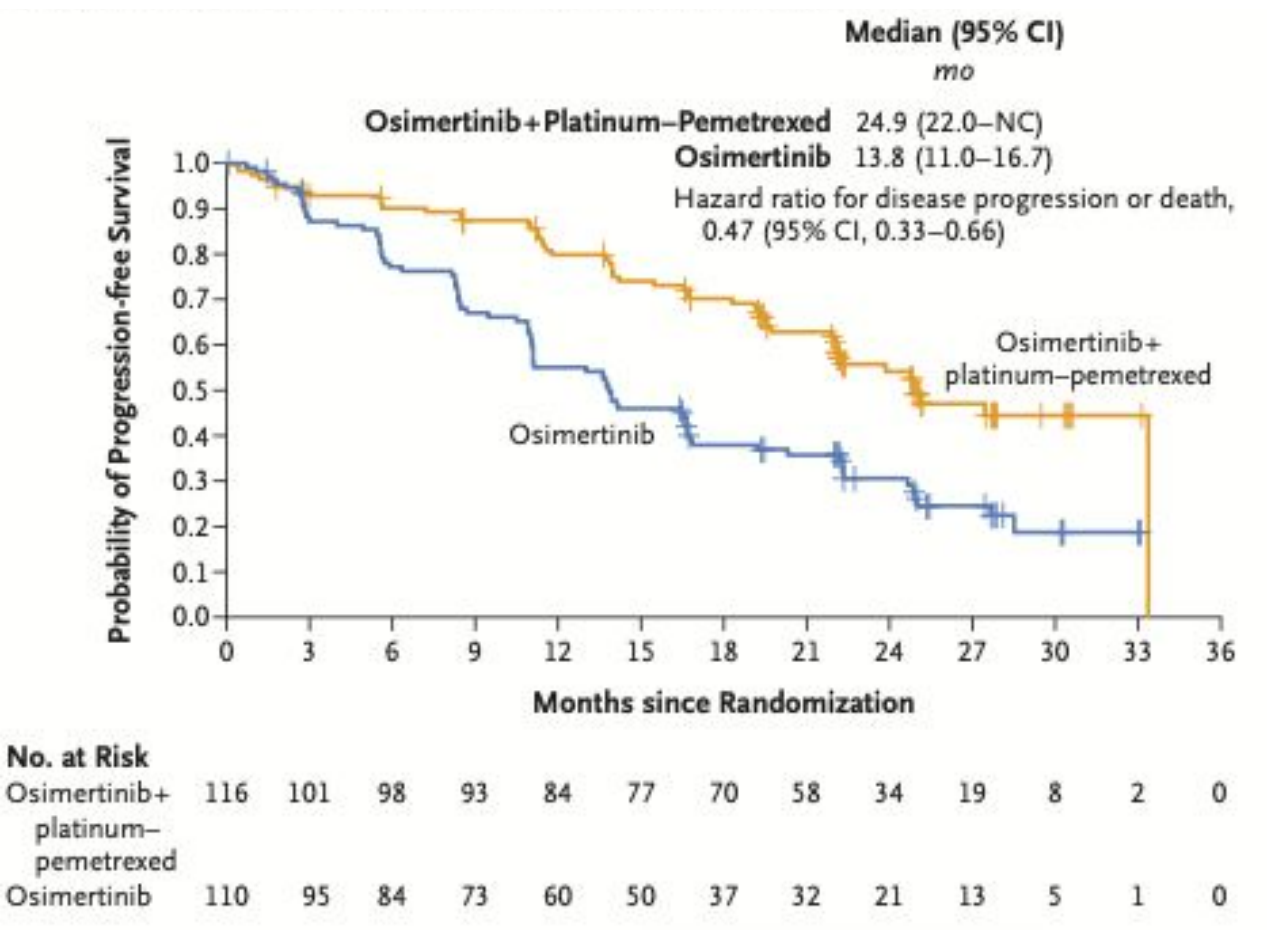
- 19.5 meses para el brazo de osimertinib + PQT
- 16.5 meses para el brazo de osimertinib

No. at Risk

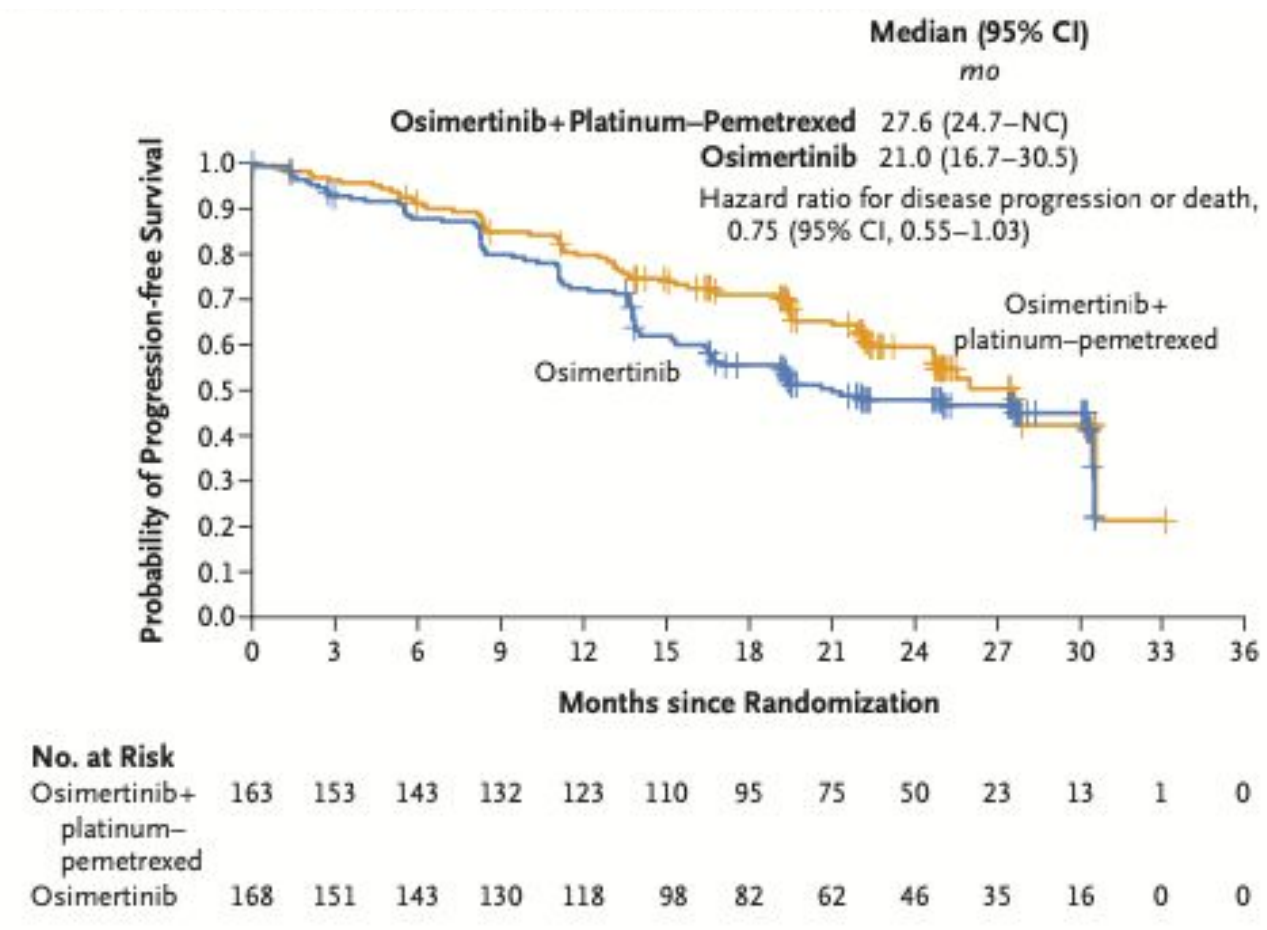
Osimertinib+ platinum- pemetrexed	279	254	241	225	207	187	165	133	84	42	21	3	0
Osimertinib	278	246	227	203	178	148	119	94	67	48	21	1	0

RESULTADOS

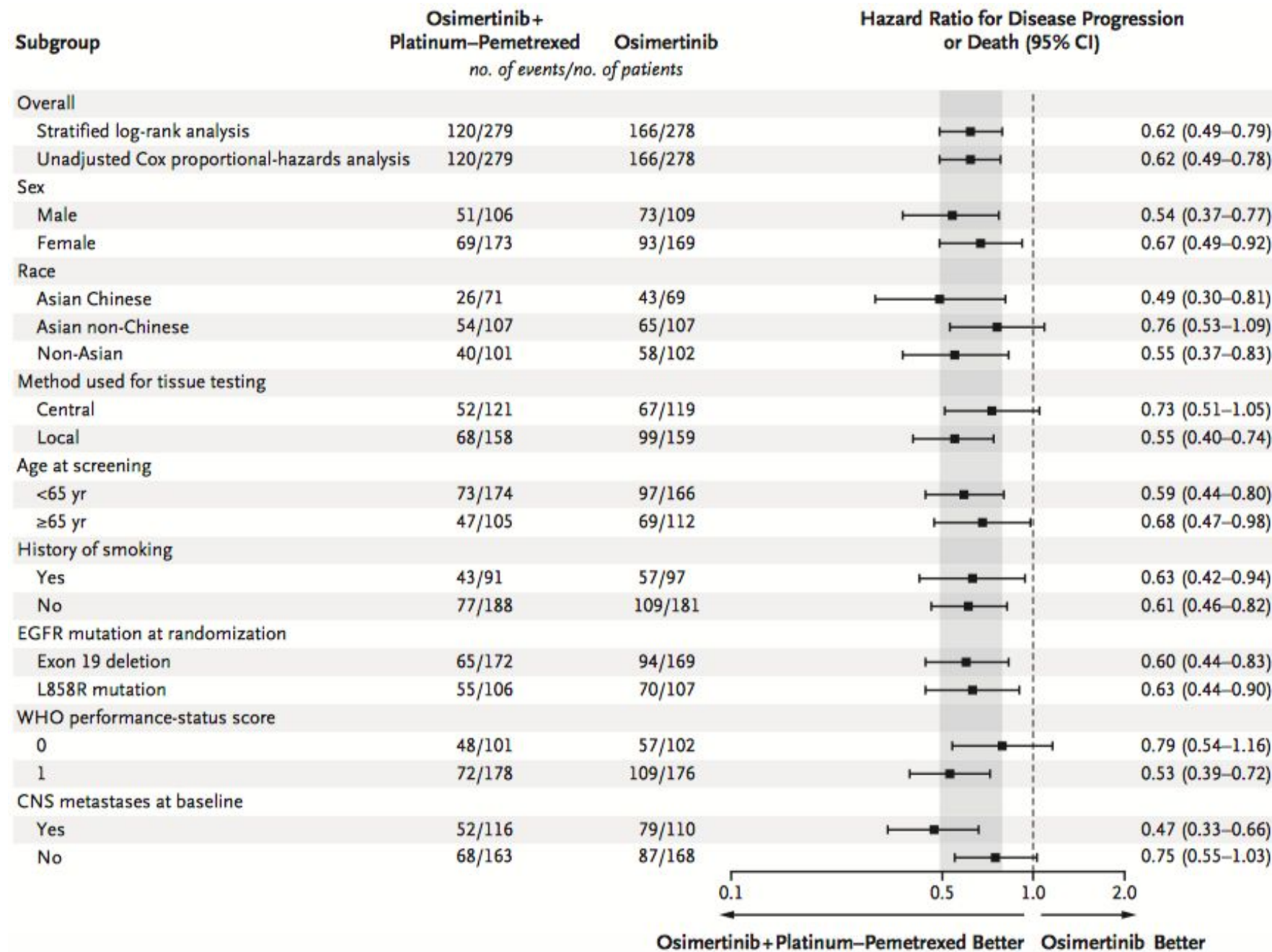
SLP M1 SNC + a la randomización



SLP M1 SNC - a la randomización



ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

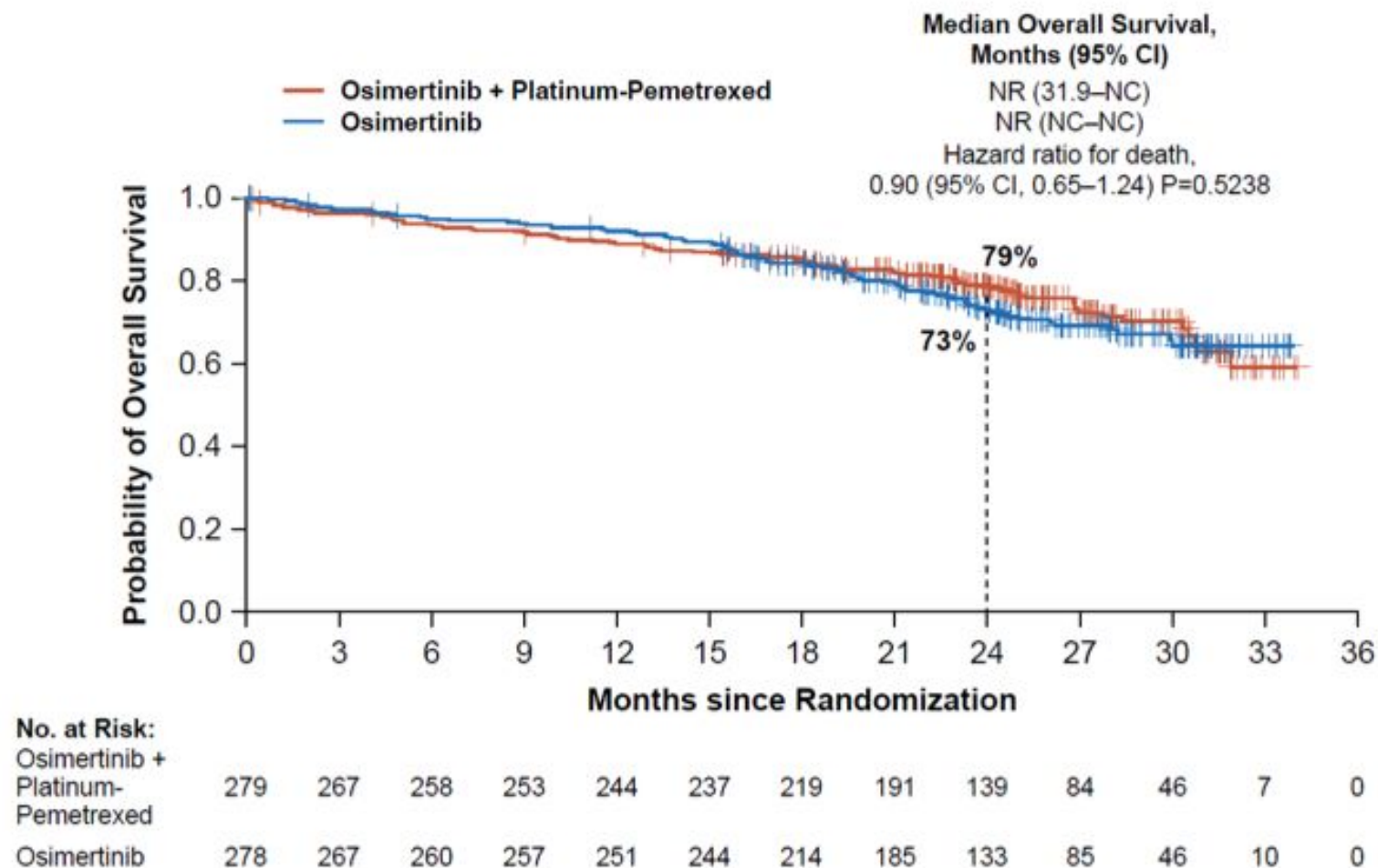


RESULTADOS

End Point	Analysis According to the Investigator	
	Osimertinib + Platinum–Pemetrexed (N=279)	Osimertinib Monotherapy (N=278)
Median progression-free survival (95% CI) — mo	25.5 (24.7–NC)	16.7 (14.1–21.3)
Hazard ratio for disease progression or death (95% CI)	0.62 (0.49–0.79) [†]	—
Progression-free survival (95% CI) — %		
At 12 mo	80 (74–84)	66 (60–71)
At 18 mo	71 (65–76)	49 (42–54)
At 24 mo	57 (50–63)	41 (35–47)
Objective response (95% CI) — %	83 (78–87)	76 (70–80)
Best objective response — no. (%) [‡]		
Complete response	1 (<1)	2 (1)
Partial response	231 (83)	208 (75)
Stable disease for ≥35 days [§]	34 (12)	51 (18)
Disease progression	1 (<1)	9 (3)
Death [¶]	6 (2)	3 (1)
Could not be evaluated	6 (2)	5 (2)
Disease control (95% CI) — %	95 (92–98)	94 (90–96)
Median duration of response (95% CI) — mo ^{**}	24.0 (20.9–27.8)	15.3 (12.7–19.4)
Continued response (95% CI) — %		
At 12 mo	80 (74–84)	64 (57–70)
At 18 mo	69 (62–75)	44 (37–51)
At 24 mo	49 (41–57)	35 (27–42)

RESULTADOS

SG análisis interino



TRATAMIENTOS SUBSECUENTES

Patients, n (%)	Osimertinib + Platinum- Pemetrexed (n = 279)	Osimertinib Monotherapy (n = 278)
Discontinued randomized study treatment	123 (44)	151 (54)
Any post-treatment anti-cancer therapy	57 (20)	91 (33)
No post-treatment anti-cancer therapy	66 (24)	60 (22)
Ongoing randomized study treatment	154 (55)	123 (44)
Did not receive study treatment	2 (1)	4 (1)
Post-treatment anti-cancer therapy*		
Cytotoxic chemotherapy	41 (33)	81 (54)
Platinum compounds	19 (15)	78 (52)
Folic acid analogues (pemetrexed)	8 (7)	55 (36)
Taxanes	26 (21)	39 (26)
EGFR-TKI	18 (15)	39 (26)
First- or second-generation EGFR-TKI	12 (10)	22 (15)
Third-generation EGFR-TKI	6 (5)	22 (15)
VEGF inhibitor (monoclonal antibody)	14 (11)	38 (25)
PD-1/PD-L1 inhibitor	10 (8)	22 (15)
Other	11 (9)	19 (13)

EFFECTOS ADVERSOS

Safety Outcome	Osimertinib + Platinum CT (n = 276)	Osimertinib Monotherapy (n = 275)
Median osimertinib exposure, mo (range)	22.3 (0.1-33.8)	19.3 (0.1-33.8)
Completed 4 cycles platinum-based chemotherapy, %	76	--
Any AE, n (%)	276 (100)	268 (97)
§Grade ≥3	176 (64)	75 (27)
§Serious	104 (38)	53 (19)
§Leading to death	18 (7)	8 (3)
§Leading to discontinuation	132 (48)	17 (6)
–Discontinuation of osimertinib/platinum/pemetrexed	30 (11)/46 (17)/119 (43)	17 (6)/--/--
Any possibly treatment-related AE, n (%)	269 (97)	241 (88)
§Grade ≥3	146 (53)	29 (11)
–Related to osimertinib/platinum/pemetrexed	81 (29)/104 (38)/130 (47)	29 (11)/--/--
§Serious	52 (19)	15 (5)
§Leading to death	5 (2)	1 (< 1)
–Related to osimertinib/platinum/pemetrexed	3 (1)/2 (1)/3 (1)	1 (< 1)/--/--

EFFECTOS ADVERSOS

Event	Osimertinib + Platinum–Pemetrexed (N=276)					Osimertinib Monotherapy (N=275)				
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	128 (46)	30 (11)	43 (16)	55 (20)	0	22 (8)	15 (5)	6 (2)	1 (<1)	0
Diarrhea	120 (43)	83 (30)	29 (11)	8 (3)	0	112 (41)	89 (32)	22 (8)	1 (<1)	0
Nausea	119 (43)	81 (29)	34 (12)	4 (1)	0	28 (10)	22 (8)	6 (2)	0	0
Decreased appetite	85 (31)	49 (18)	28 (10)	8 (3)	0	26 (9)	18 (7)	6 (2)	2 (1)	0
Constipation	81 (29)	60 (22)	20 (7)	1 (<1)	0	28 (10)	23 (8)	5 (2)	0	0
Rash	77 (28)	55 (20)	21 (8)	1 (<1)	0	57 (21)	46 (17)	11 (4)	0	0
Fatigue	76 (28)	45 (16)	23 (8)	8 (3)	0	26 (9)	24 (9)	1 (<1)	1 (<1)	0
Vomiting	73 (26)	50 (18)	20 (7)	3 (1)	0	17 (6)	13 (5)	4 (1)	0	0
Stomatitis	68 (25)	40 (14)	27 (10)	1 (<1)	0	50 (18)	32 (12)	17 (6)	1 (<1)	0
Neutropenia	68 (25)	4 (1)	27 (10)	30 (11)	7 (3)	9 (3)	3 (1)	4 (1)	2 (1)	0
Paronychia	65 (24)	28 (10)	35 (13)	2 (1)	0	73 (27)	37 (13)	35 (13)	1 (<1)	0
Neutrophil count decrease	62 (22)	5 (2)	26 (9)	25 (9)	6 (2)	16 (6)	6 (2)	8 (3)	2 (1)	0
Covid-19†	57 (21)	23 (8)	31 (11)	2 (1)	0	39 (14)	18 (7)	21 (8)	0	0
ALT increase	56 (20)	36 (13)	16 (6)	4 (1)	0	21 (8)	17 (6)	3 (1)	1 (<1)	0
Platelet count decrease	51 (18)	19 (7)	11 (4)	18 (7)	3 (1)	19 (7)	18 (7)	1 (<1)	0	0
Thrombocytopenia	51 (18)	19 (7)	13 (5)	16 (6)	3 (1)	12 (4)	6 (2)	3 (1)	3 (1)	0
Dry skin	50 (18)	43 (16)	7 (3)	0	0	66 (24)	62 (23)	4 (1)	0	0
AST increase	48 (17)	42 (15)	5 (2)	1 (<1)	0	13 (5)	12 (4)	0	1 (<1)	0
Blood creatinine increase	46 (17)	33 (12)	13 (5)	0	0	12 (4)	10 (4)	2 (1)	0	0
White-cell count decrease	44 (16)	7 (3)	28 (10)	8 (3)	1 (<1)	18 (7)	9 (3)	8 (3)	1 (<1)	0
Peripheral edema	42 (15)	33 (12)	9 (3)	0	0	12 (4)	9 (3)	3 (1)	0	0

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- En el tratamiento de primera línea para pacientes con CBPNC avanzado con mutaciones en el EGFR, el uso de osimertinib más quimioterapia aumenta significativamente la SLP en comparación con osimertinib monoterapia.
- El perfil de seguridad de la combinación de osimertinib con QT fue consistente con los perfiles de seguridad propios de los agentes individuales.

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

Un tercer estudio, FLAURA 2, comparó el agregado de PQT a un ITK de tercera generación. 557 pacientes se randomizaron 1:1 a recibir osimertinib + una sal de platino (cisplatino o carboplatino) + pemetrexed x 4 ciclos y luego pemetrexed y osimertinib de mantenimiento vs osimertinib monodroga, el tratamiento continuaba hasta progresión o intolerancia (estaba permitido continuar el tratamiento en presencia de beneficio clínico). Con una mediana de seguimiento de 19.5 meses para el brazo de osimertinib + PQT y 16.5 meses para el brazo de osimertinib, la SLP mediana (objetivo primario del estudio) fue de 25.5 vs 16.7 meses (HR 0.62 IC95% 0.49-0.79) a favor del brazo de la combinación, del análisis de subgrupo se destacan aquellos pacientes que presentaban metástasis encefálicas de inicio con una SLPm 24.9 vs 13.8 meses (HR 0.47 IC95% 0.33-0.66). Los datos de SG se encontraban inmaduros al momento de este primer análisis, siendo la SG a los 12 meses de 89 vs 92% y a 24 meses de 79 vs 73% (HR 0.90 IC95% 0.65-1.24). La TRO fue de 83 vs 76%. Estos resultados se lograron a expensas de una mayor toxicidad, con mayor incidencia de anorexia, fatiga, náuseas y vómitos, los EA G3-4 fueron de 64% en los pacientes que recibían PQT + osimertinib vs 27% en aquellos que solo recibían osimertinib, a predominio de EA hematológicos (N Engl J Med . 2023 Nov 23;389(21):1935-1948).

Dada la mayor toxicidad, por el momento aguardaremos datos que demuestren un beneficio de SG para realizar una recomendación formal de éste régimen, si bien entendemos podría representar una alternativa válida en primera línea, sobretudo en aquellos pacientes con metástasis en SNC de inicio.

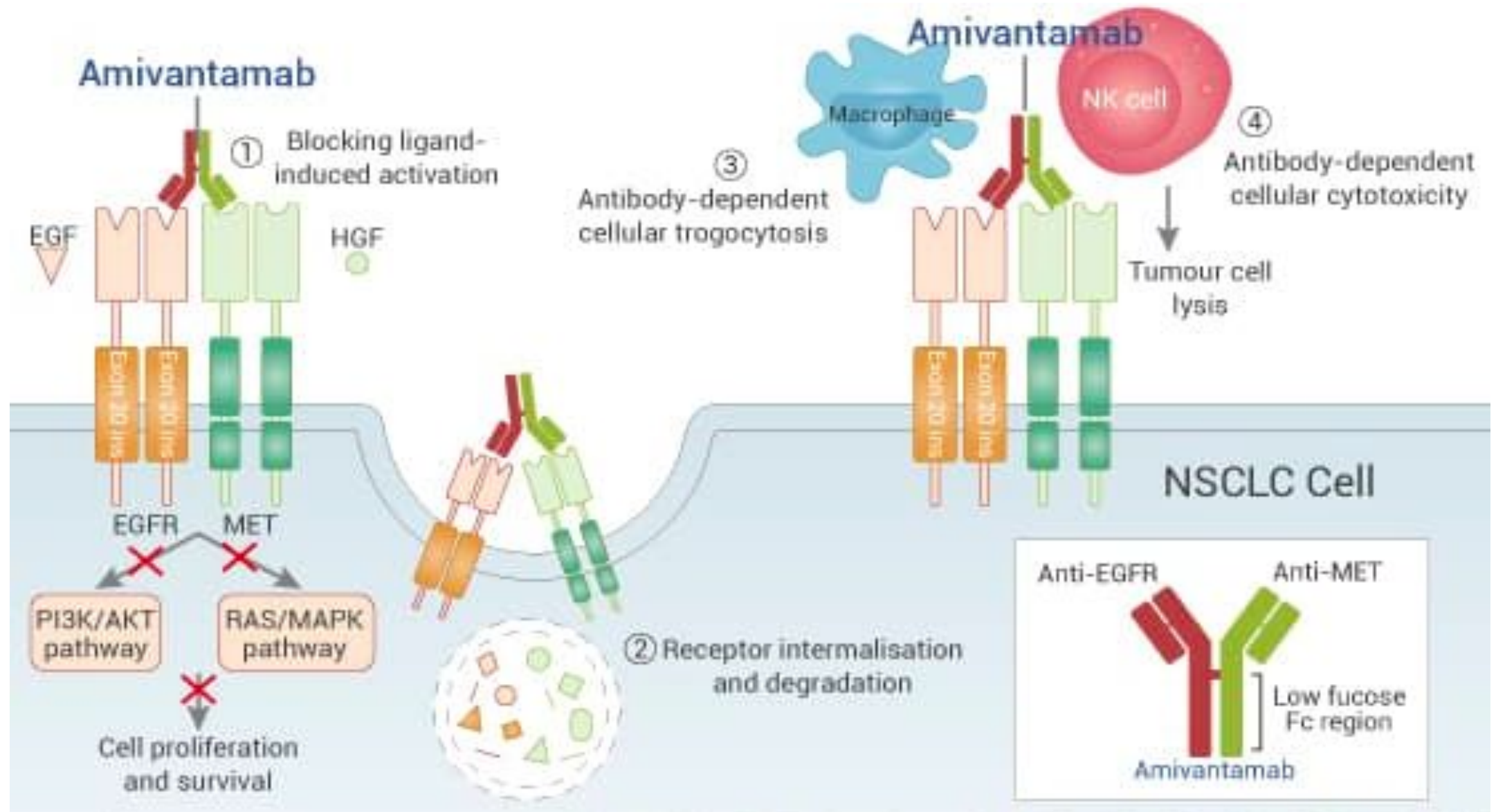
ORIGINAL ARTICLE

Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC

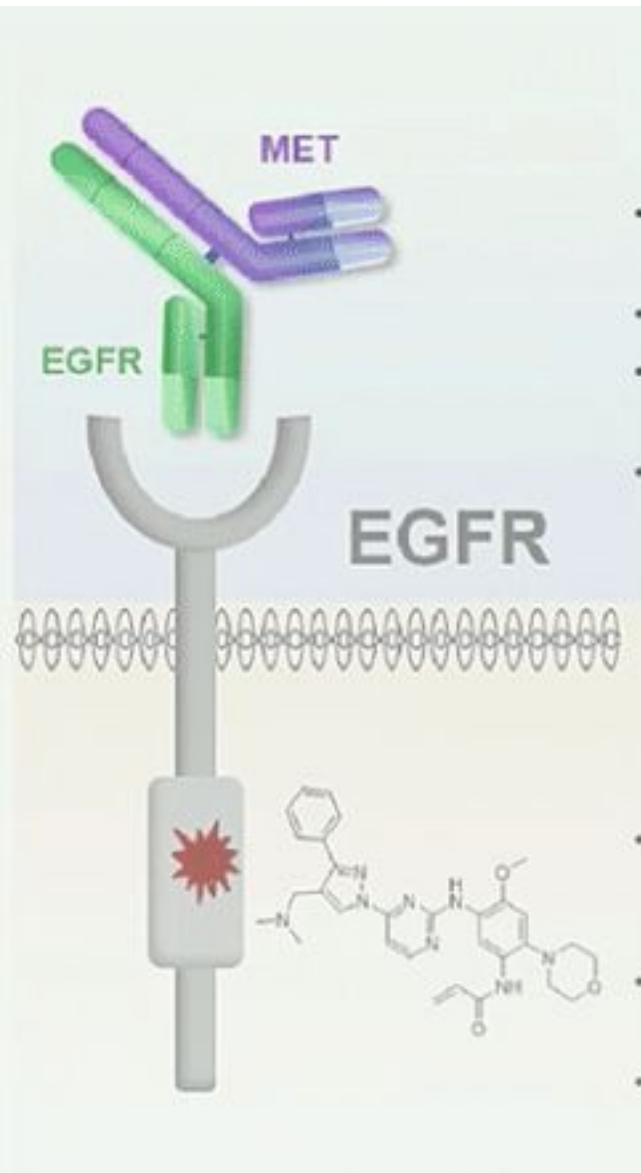
B.C. Cho, S. Lu, E. Felip, A.I. Spira, N. Girard, J.-S. Lee, S.-H. Lee, Y. Ostapenko, P. Danchaivijitr, B. Liu, A. Alip, E. Korbenfeld, J. Mourão Dias, B. Besse, K.-H. Lee, H. Xiong, S.-H. How, Y. Cheng, G.-C. Chang, H. Yoshioka, J.C.-H. Yang, M. Thomas, D. Nguyen, S.-H.I. Ou, S. Mukhedkar, K. Prabhash, M. D'Arcangelo, J. Alatorre-Alexander, J.C. Vázquez Limón, S. Alves, D. Stroyakovskiy, M. Peregudova, M.A.N. Şendur, O. Yazici, R. Califano, V. Gutiérrez Calderón, F. de Marinis, A. Passaro, S.-W. Kim, S.M. Gadgeel, J. Xie, T. Sun, M. Martinez, M. Ennis, E. Fennema, M. Daksh, D. Millington, I. Leconte, R. Iwasawa, P. Lorenzini, M. Baig, S. Shah, J.M. Bauml, S.M. Shreeve, S. Sethi, R.E. Knoblauch, and H. Hayashi, for the MARIPOSA Investigators*

Estudio fase III, internacional, aleatorizado

AMIVANTAMAB



LAZERTINIB



The diagram illustrates the structure of the EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) and MET (Metastasis Inducing Receptor) transmembrane proteins. The EGFR is shown as a large green Y-shaped receptor spanning a cell membrane, with a red starburst indicating its intracellular kinase domain. The MET is shown as a smaller purple Y-shaped receptor. Below the EGFR, the chemical structure of Lazertinib is depicted, showing its complex heterocyclic core with various functional groups. To the right of the diagram, the Amivantamab antibody is described as a bispecific antibody targeting both EGFR and MET.

Amivantamab (am-e-van-tuh-mab)

- Fully human bispecific (Duobody®) antibody that targets EGFR and MET
- Has immune cell-directing activity¹
- Demonstrated clinical activity across diverse EGFRm NSCLC²
- Granted FDA Breakthrough Therapy Designation for EGFRm Exon20ins NSCLC post-chemotherapy

Lazertinib

- Potent 3rd-gen TKI with efficacy seen in activating EGFR mutations, T790M, and CNS disease³⁻⁴
- Low rates of EGFR-related toxicity such as rash and diarrhea³
- Safety profile that supports combination with other anti-EGFR molecules

INTRODUCCIÓN

- Las mutaciones en el gen EGFR están presentes en un 15%–50% de los CBPNCP
- Las más comunes son la delección del exón 19 y la mutación L858R del exón 21, representando entre un 85-90% de las mutaciones
- Osimertinib, EGFR ITK de 3a generación es el SOC en primera línea, si bien la resistencia y la progresión al mismo son inevitables
- Alteraciones secundarias en EGFR y MET implican entre un 25%–50% de los mecanismos de resistencia, mientras que hay un alto porcentaje cuyo mecanismo de resistencia no ha sido identificado aún
- Amivantamab ha demostrado actividad tanto en alteraciones del EGFR y de MET
- La asociación de amivantamab y lazertinib sería efectiva en estos mecanismos de resistencia y así mejoraría la sobrevida sin el agregado de la PQT

DISEÑO DE ESTUDIO

Key Eligibility Criteria

- Locally advanced or metastatic NSCLC
- Treatment-naïve for advanced disease
- Documented *EGFR* Ex19del or L858R
- ECOG PS 0 or 1

Stratification Factors

- *EGFR* mutation type (Ex19del or L858R)
- Asian race (yes or no)
- History of brain metastases (yes or no)

2:2:1 Randomization (N=1074)

Amivantamab-lazertinib
(n=429; open-label)

Osimertinib
(n=429; blinded)

Lazertinib
(n=216; blinded)

Dosing (in 28-day cycles)

Amivantamab: 1050/1400 mg* IV QW for the first cycle,[†] then Q2W starting C2D1 onwards

Lazertinib: 240 mg PO QD

Osimertinib: 80 mg PO QD

Primary endpoint of progression-free survival by BICR per RECIST v1.1

- **Amivantamab-lazertinib** vs osimertinib

Secondary endpoints of

amivantamab-lazertinib vs osimertinib:

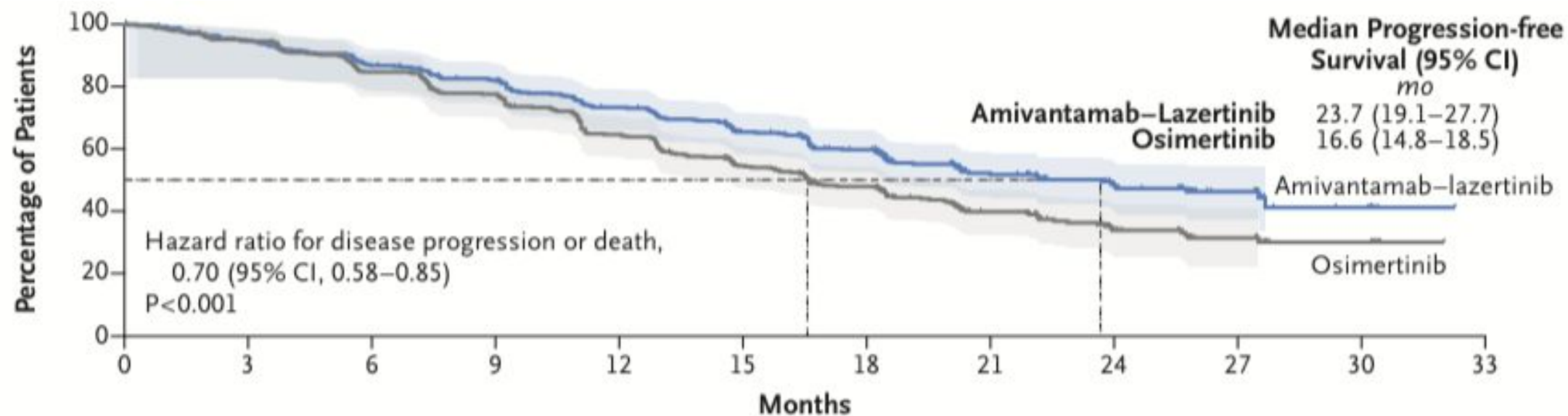
- Overall survival
- Objective response rate
- Duration of response
- PFS after first subsequent therapy
- Symptomatic PFS
- Intracranial PFS
- Safety

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Characteristic	Amivantamab–Lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)	ECOG performance-status score — no. (%)‡	
			0	1
Age			141 (33)	149 (35)
Median (range) — yr	64 (25–88)	63 (28–88)	288 (67)	280 (65)
Distribution — no. (%)			History of smoking — no. (%)	
<65 yr	235 (55)	237 (55)	No	299 (70)
65 to <75 yr	143 (33)	139 (32)	Yes	130 (30)
≥75 yr	51 (12)	53 (12)	Median time from initial diagnosis to randomization (range) — mo	1.5 (0.2–207.9)
Female sex — no. (%)	275 (64)	251 (59)	Median time from diagnosis of metastatic disease to randomization (range) — mo	1.3 (0.2–24.1)
Race or ethnic group — no. (%)†			Histologic type — no. (%)	
Asian	250 (58)	251 (59)	Adenocarcinoma	417 (97)
White	164 (38)	165 (38)	Large-cell carcinoma	3 (1)
American Indian or Alaska Native	7 (2)	7 (2)	Squamous-cell carcinoma	6 (1)
Black	4 (1)	3 (1)	Other§	2 (<1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (<1)	1 (<1)	Not reported	1 (<1)
Multiple	1 (<1)	1 (<1)	History of brain metastases — no. (%)	178 (41)
Unknown	2 (<1)	1 (<1)	EGFR mutation — no. (%)¶	172 (40)
Body weight			Ex19del	258 (60)
Median (range) — kg	62.5 (32–118)	62 (35–109)	L858R	172 (40)
Distribution — no. (%)				
<80 kg	376 (88)	368 (86)		
≥80 kg	53 (12)	61 (14)		

RESULTADOS

SLP AMIVANTAMAB-LAZERTINIB VS OSIMERTINIB



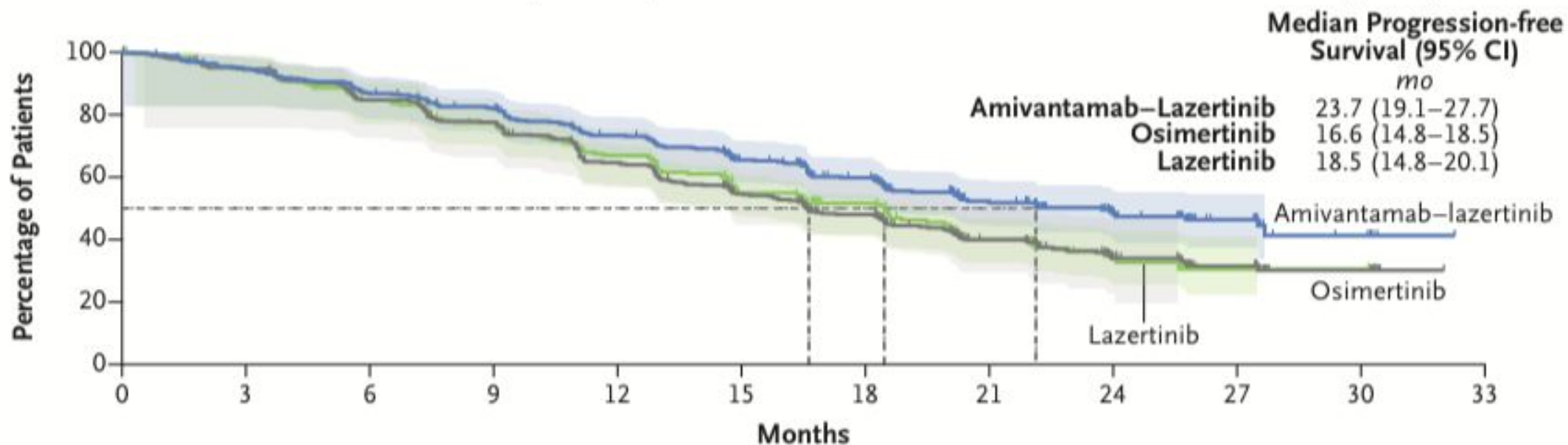
No. at Risk

Amivantamab–lazertinib	429	391	357	332	291	244	194	106	60	33	8	0
Osimertinib	429	404	358	325	266	205	160	90	48	28	10	0

Mediana de seguimiento:
22 meses

RESULTADOS

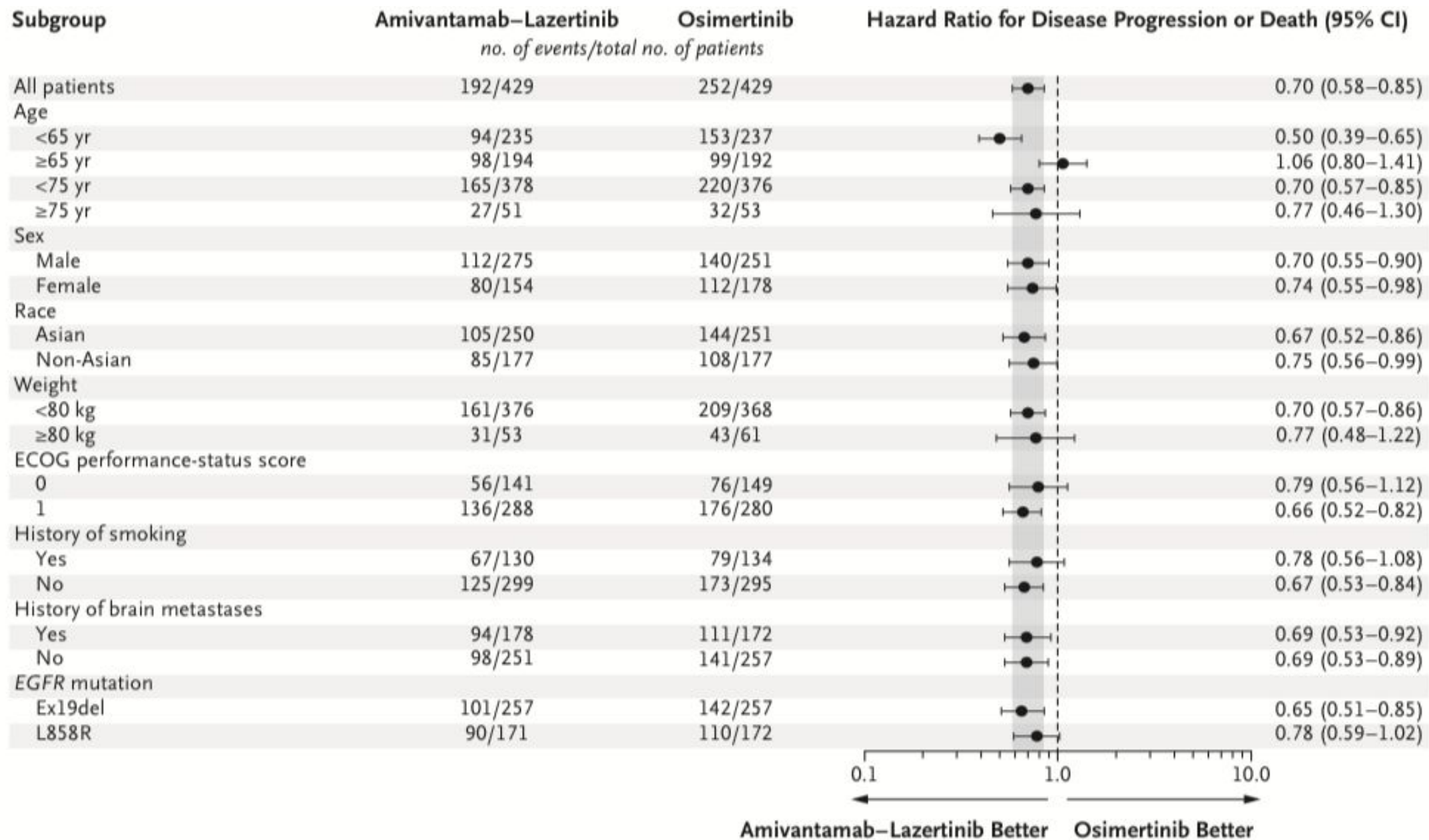
SLP AMIVANTAMAB-LAZERTINIB VS OSIMERTINIB VS LAZERTINIB



No. at Risk

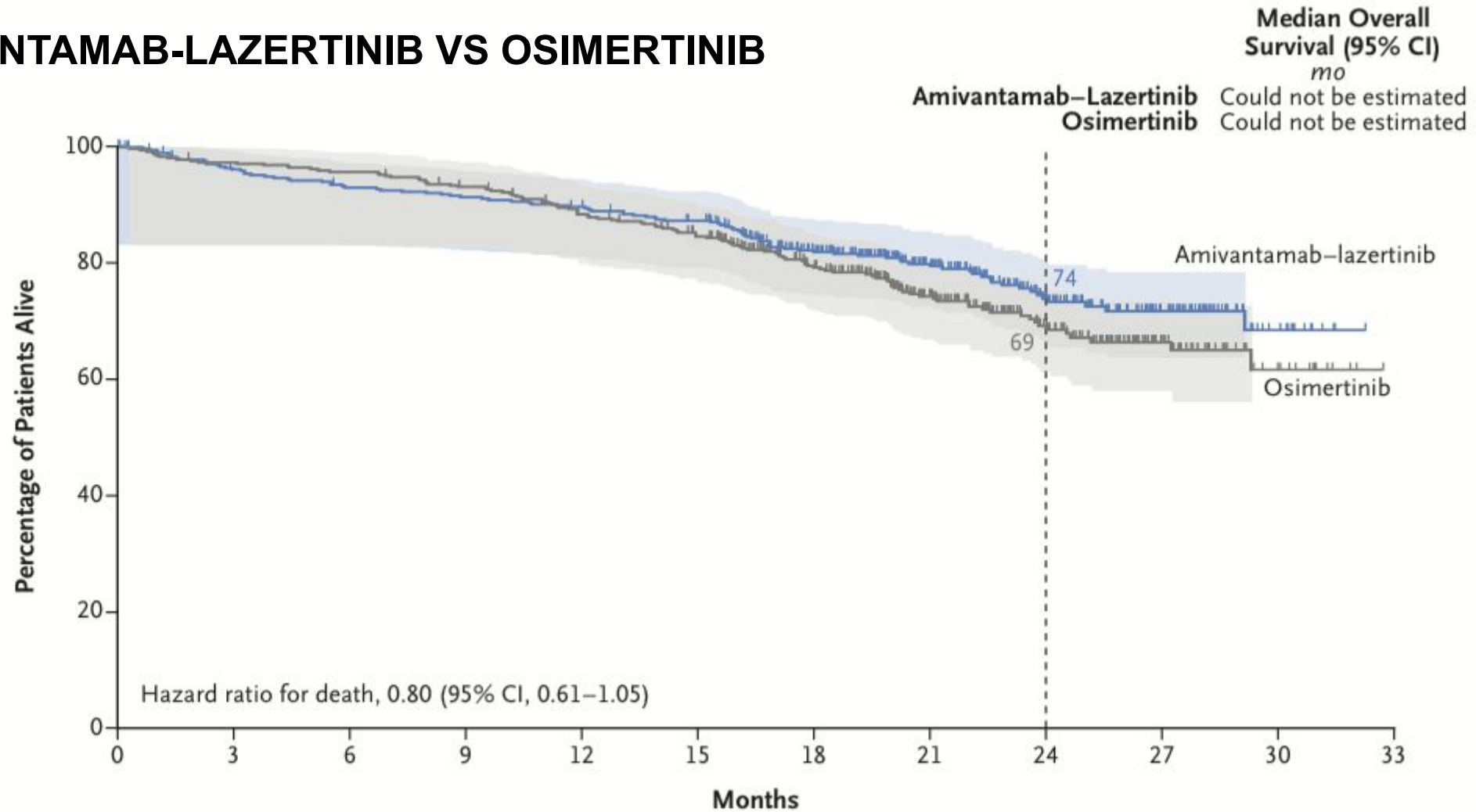
Amivantamab-lazertinib	429	391	357	332	291	244	194	106	60	33	8	0
Osimertinib	429	404	358	325	266	205	160	90	48	28	10	0
Lazertinib	216	200	174	157	134	103	83	41	19	6	2	0

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS



RESULTADOS

SG AMIVANTAMAB-LAZERTINIB VS OSIMERTINIB



No. at Risk

Amivantamab-lazertinib	429	403	389	382	374	360	293	201	122	58	14	0
Osimertinib	429	416	409	395	372	349	280	186	110	54	13	0

RESULTADOS

End Point	Amivantamab–Lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Progression-free survival				
Median (95% CI) — mo	23.7 (19.1–27.7)	16.6 (14.8–18.5)	0.70 (0.58–0.85)	<0.001
Percentage of patients alive and free from progression (95% CI)				
At 12 mo	73 (69–77)	65 (60–69)		
At 18 mo	60 (55–64)	48 (43–53)		
At 24 mo	48 (42–54)	34 (28–39)		
Overall survival				
Median (95% CI) — mo	NE	NE	0.80 (0.61–1.05)	—
Percentage of patients alive (95% CI)				
At 12 mo	90 (86–92)	88 (85–91)		
At 18 mo	82 (78–85)	79 (75–83)		
At 24 mo	74 (69–78)	69 (64–74)		
Objective response (95% CI) — %†	86 (83–89)	85 (81–88)	1.15 (0.78–1.70)	—
Median duration of response (95% CI) — mo‡	25.8 (20.1–NE)	16.8 (14.8–18.5)	—	—

EFFECTOS ADVERSOS

Event	Amivantamab–Lazertinib (N = 421)		Osimertinib (N = 428)	
	All	Grade ≥3	All	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	421 (100)	316 (75)	425 (99)	183 (43)
Any serious event	205 (49)		143 (33)	
Any event resulting in death		34 (8)		31 (7)
Event leading to interruption of any trial agent	350 (83)		165 (39)	
Event leading to dose reduction of any trial agent	249 (59)		23 (5)	
Event leading to discontinuation of any trial agent	147 (35)		58 (14)	
Adverse events reported in ≥15% of the patients in either group†				
Paronychia	288 (68)	46 (11)	121 (28)	2 (<1)
Infusion-related reaction	265 (63)	27 (6)	0	0
Rash	260 (62)	65 (15)	131 (31)	3 (1)
Hypoalbuminemia	204 (48)	22 (5)	26 (6)	0
Increased alanine aminotransferase	152 (36)	21 (5)	57 (13)	8 (2)
Peripheral edema	150 (36)	8 (2)	24 (6)	0
Constipation	123 (29)	0	55 (13)	0
Diarrhea	123 (29)	9 (2)	190 (44)	3 (1)
Dermatitis acneiform	122 (29)	35 (8)	55 (13)	0
Stomatitis	122 (29)	5 (1)	90 (21)	1 (<1)

Increased aspartate aminotransferase	121 (29)	14 (3)	58 (14)	5 (1)
Covid-19	111 (26)	8 (2)	103 (24)	9 (2)
Decreased appetite	103 (24)	4 (1)	76 (18)	6 (1)
Pruritus	99 (24)	2 (<1)	73 (17)	1 (<1)
Anemia	96 (23)	16 (4)	91 (21)	7 (2)
Nausea	90 (21)	5 (1)	58 (14)	1 (<1)
Hypocalcemia	88 (21)	9 (2)	35 (8)	0
Asthenia	78 (19)	12 (3)	46 (11)	4 (1)
Pulmonary embolism	73 (17)	35 (8)	20 (5)	10 (2)
Fatigue	70 (17)	6 (1)	42 (10)	4 (1)
Muscle spasms	70 (17)	2 (<1)	32 (7)	0
Dry skin	67 (16)	1 (<1)	60 (14)	1 (<1)
Thrombocytopenia	66 (16)	1 (<1)	84 (20)	5 (1)
Cough	65 (15)	0	88 (21)	0
Pain in extremity	64 (15)	1 (<1)	22 (5)	0
Dyspnea	51 (12)	6 (1)	68 (16)	17 (4)
Leukopenia	26 (6)	1 (<1)	66 (15)	0

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- ❑ En CBPNCP avanzado con mutaciones EGFR, la SLP mejoró significativamente con amivantamab–lazertinib en comparación con osimertinib monoterapia como tratamiento de primera línea.
- ❑ Alta incidencia de eventos adversos “EGFR y MET dependientes” en el grupo tratado con amivantamab–lazertinib, excepto por la diarrea que fue más frecuente en el grupo tratado con osimertinib.
- ❑ Similar SLP en el grupo tratado con lazertinib vs osimertinib.

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

- Amivantamab es un anticuerpo monoclonal bi-específico anti-EGFR y anti-mesenchymal-epidermal transition (MET). Este anticuerpo tiene un triple mecanismo de acción: inhibe los receptores EGFR y MET evitando la unión de sus ligandos; promueve la endocitosis y degradación del complejo anticuerpo-receptor; e induce una citotoxicidad celular por medio de las células natural killer. Ha demostrado efectividad en inserciones del exón 20 del EGFR.
- Lazertinib es un inhibidor tirosina quinasa del EGFR, de tercera generación, altamente selectivo que penetra en el sistema nervioso central

La combinación de amivantamab + lazertinib como tratamiento de primera línea en pacientes portadores de CPNCP con mutaciones activadoras en el EGFR (deleción del exón 19 y mutación L858R del exón 21) fue evaluada en el estudio fase III Mariposa. En este estudio 1074 pacientes se randomizaron 2:2:1 a recibir: 429 pacientes la combinación de amivantamab (amivantamab a dosis fija de 1050mg las primeras 4 semanas y luego cada 2 semanas, en pacientes con un peso ≥ 80 kg la dosis era de 1400mg)+ lazertinib (240mg v.o/día), 429 osimertinib (80mg/día) y 216 lazertinib (240mg/día) hasta progresión o intolerancia. El objetivo primario del estudio fue la SLP en el grupo de la combinación vs osimertinib, la SG era un objetivo secundario clave. Con una mediana de seguimiento de 22 meses, la SLP fue de 23.7 vs 16.6 meses a favor de la combinación (HR 0.70 IC95% 0.58-0.85). La TRO fue de 86 vs 85%. En el análisis interino de SG, la misma fue de 74 vs 69% a los 2 años, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (HR 0.80 IC95% 0.61-1.05). Este beneficio en SLP se obtuvo a expensas de una mayor toxicidad, siendo los EA $\geq G3$ de 75 vs 43%, los eventos tromboembólicos venosos fueron más frecuentes en el brazo de la combinación 37 vs 9%, siendo el TEP y la TVP los más frecuentes, el rash, las reacciones relacionadas a la infusión, la paroniquia y el edema periférico fueron notoriamente más frecuentes en el brazo de la combinación (N Engl J Med . 2024 Jun 26. doi: 10.1056/NEJMoa2403614).

Dada la mayor toxicidad, por el momento aguardaremos datos que demuestren un beneficio de SG para realizar una recomendación formal del régimen amivantamab + lazertinib.

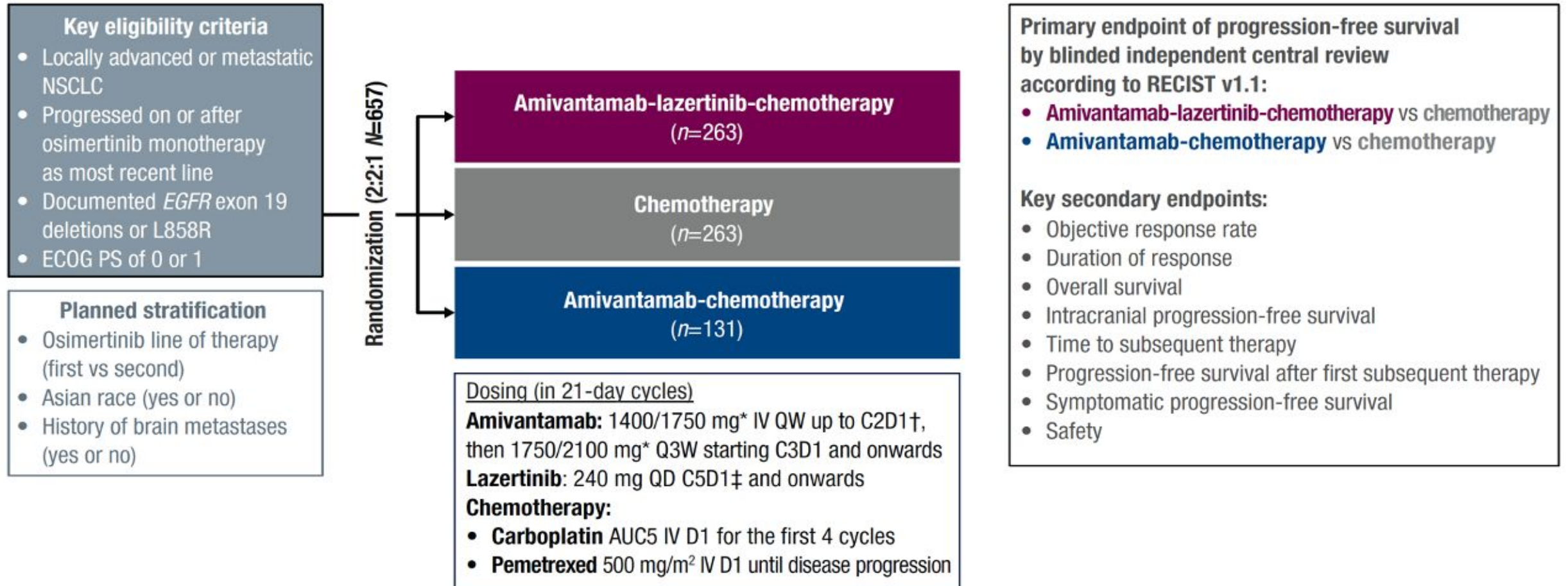
ORIGINAL ARTICLE

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[☆]

A. Passaro^{1*†}, J. Wang^{2†}, Y. Wang³, S.-H. Lee⁴, B. Melosky⁵, J.-Y. Shih⁶, J. Wang⁷, K. Azuma⁸, O. Juan-Vidal⁹, M. Cobo¹⁰, E. Felip¹¹, N. Girard^{12,13}, A. B. Cortot¹⁴, R. Califano¹⁵, F. Cappuzzo¹⁶, S. Owen¹⁷, S. Popat¹⁸, J.-L. Tan¹⁹, J. Salinas²⁰, P. Tomasini²¹, R. D. Gentzler²², W. N. William, Jr.²³, K. L. Reckamp²⁴, T. Takahashi²⁵, S. Ganguly²⁶, D. M. Kowalski²⁷, A. Bearz²⁸, M. MacKean²⁹, P. Barala³⁰, A. B. Bourla³¹, A. Girvin³⁰, J. Greger³⁰, D. Millington³², M. Withelder³⁰, J. Xie³¹, T. Sun³¹, S. Shah³⁰, B. Diorio³¹, R. E. Knoblauch³⁰, J. M. Bauml³⁰, R. G. Campelo^{33†} & B. C. Cho^{34†}, for the MARIPOSA-2 Investigators[§]

Estudio fase III, internacional, aleatorizado

DISEÑO DE ESTUDIO



HBPM o anticoagulación oral eran recomendadas (no mandatorias) para los paciente del brazo amivantamab-lazertinib-QT por los primeros 4 meses de tratamiento debido a la alta tasa de ETEV observados durante el desarrollo del estudio

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Co-endpoints primarios:

- α amivantamab-QT = 0.03
- α amivantamab-lazertinib-QT = 0.02

Análisis mediante test jerárquico

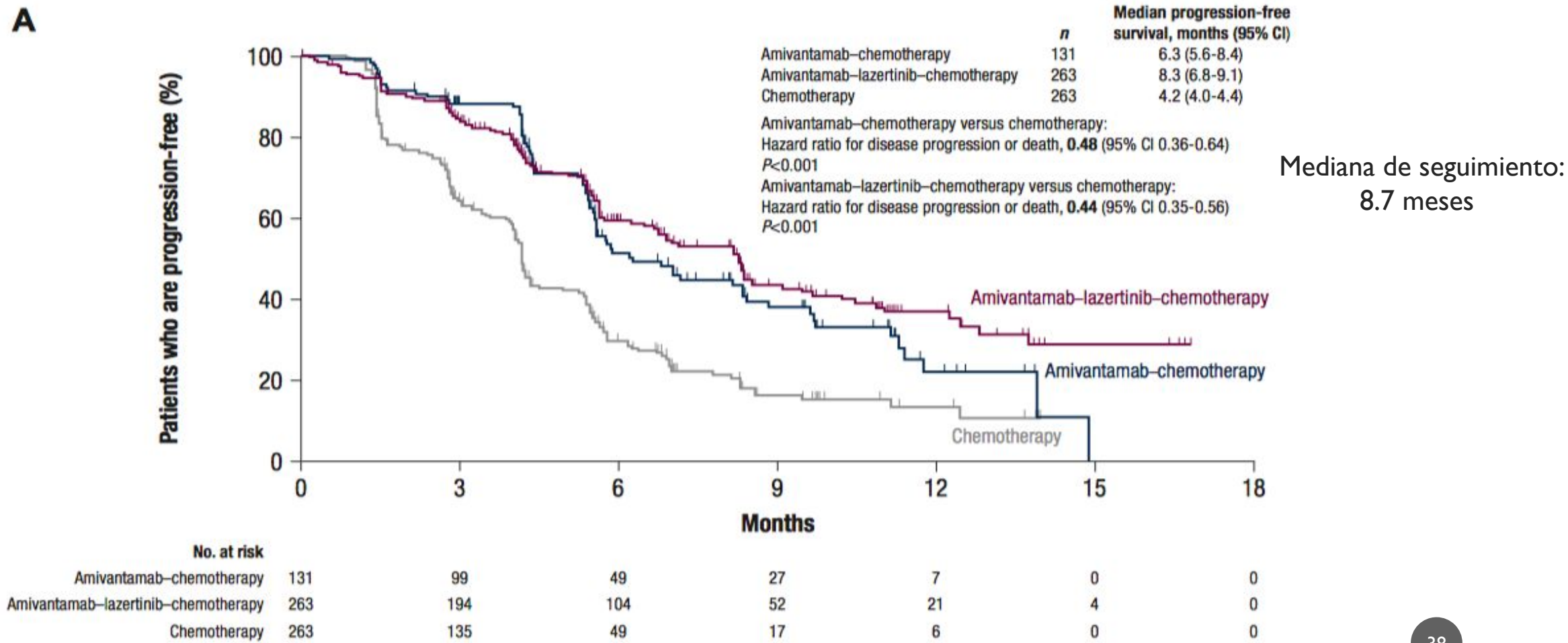
1o SLP → TRO α 0.0267 y 0.0233 respectivamente → SG análisis interino α 0.000197 y 0.000138 respectivamente

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

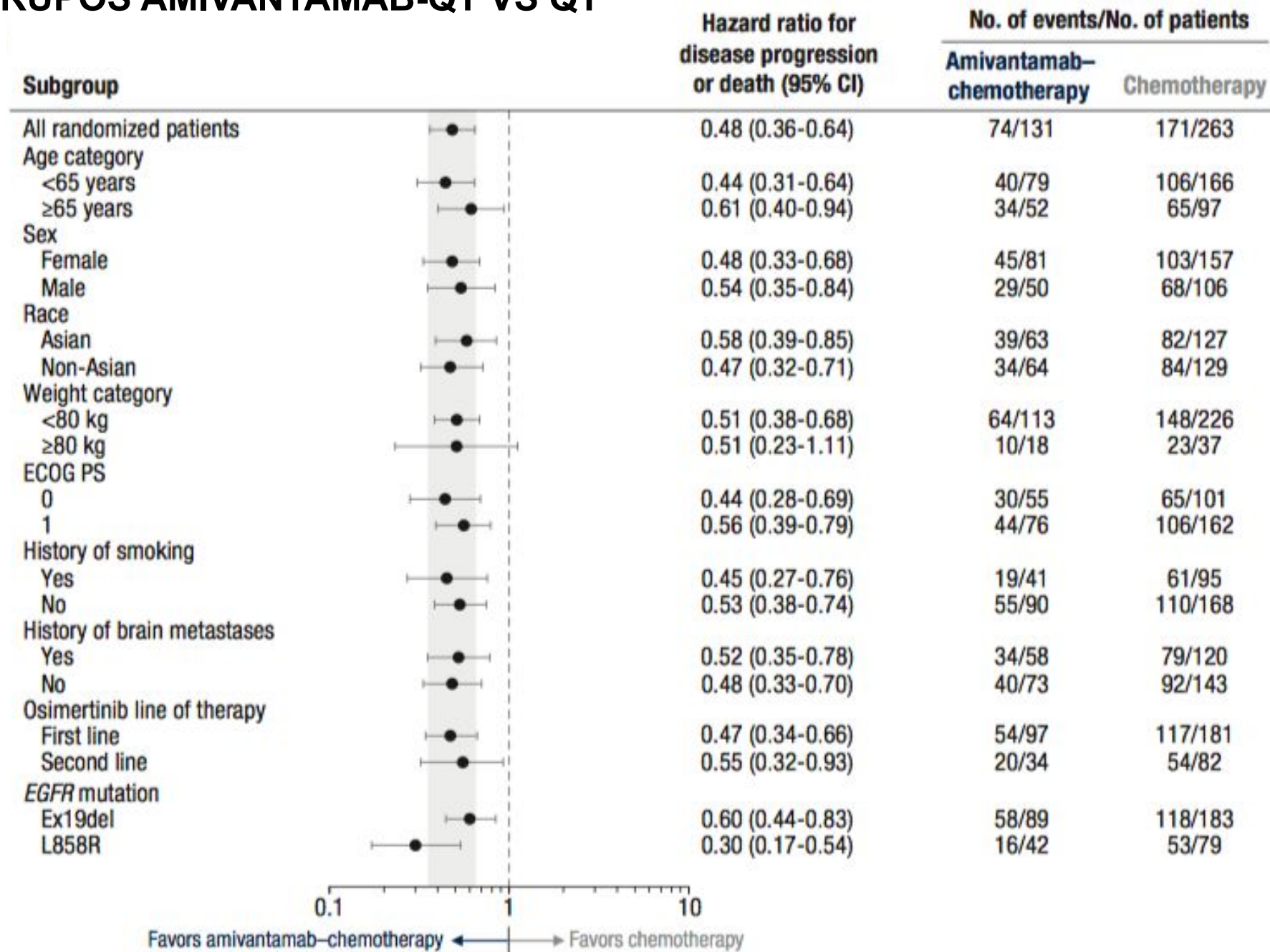
Characteristic	Chemotherapy (n = 263)	Amivantamab— chemotherapy (n = 131)	Amivantamab—lazertinib— chemotherapy (n = 263)
Age			
Median (range), years	62 (31-85)	62 (36-84)	61 (23-83)
Category, n (%)			
<65 years	166 (63)	79 (60)	163 (62)
≥65 years	97 (37)	52 (40)	100 (38)
Sex, n (%)			
Female	157 (60)	81 (62)	168 (64)
Male	106 (40)	50 (38)	95 (36)
Race, n (%)			
Asian	127 (48)	63 (48)	125 (48)
White	123 (47)	60 (46)	129 (49)
Other ^a	13 (5)	8 (6)	9 (3)
Region of enrollment, n (%)			
Asia ^b	126 (48)	67 (51)	131 (50)
Europe ^c	96 (37)	45 (34)	96 (37)
North America	22 (8)	13 (10)	21 (8)
South America	19 (7)	6 (5)	15 (6)
Body weight, kg			
Median (range)	63 (37-118)	63 (39-112)	64 (35-118)
Category, n (%)			
<80 kg	226 (86)	113 (86)	226 (86)
≥80 kg	37 (14)	18 (14)	37 (14)
ECOG performance status, n (%)			
0	101 (38)	55 (42)	92 (35)
1	162 (62)	76 (58)	171 (65)
History of smoking, n (%)			
No	168 (64)	90 (69)	175 (67)
Yes	95 (36)	41 (31)	87 (33)
Unknown	0	0	1 (0.4)
Time from metastatic diagnosis, median (range), months	21.0 (0.1-99.1)	23.0 (0.2-115.3)	21.5 (0.9-115.3)
Histologic type, n (%)			
Adenocarcinoma	260 (99)	130 (99)	260 (99)
Other ^d	3 (1)	1 (1)	3 (1)
History of brain metastases, n (%)	120 (46)	58 (44)	120 (46)
No prior brain radiation	61 of 120 (51)	24 of 58 (41)	56 of 120 (47)
Type of EGFR mutation, n (%)			
Exon 19 deletion	183 (70)	89 (68)	165 (63)
Exon 21 L858R	79 (30)	42 (32)	98 (37)
Previous osimertinib line of therapy, ^e n (%)			
Osimertinib as first line	181 (69)	97 (74)	185 (70)
Osimertinib as second line	82 (31)	34 (26)	77 (29)

RESULTADOS

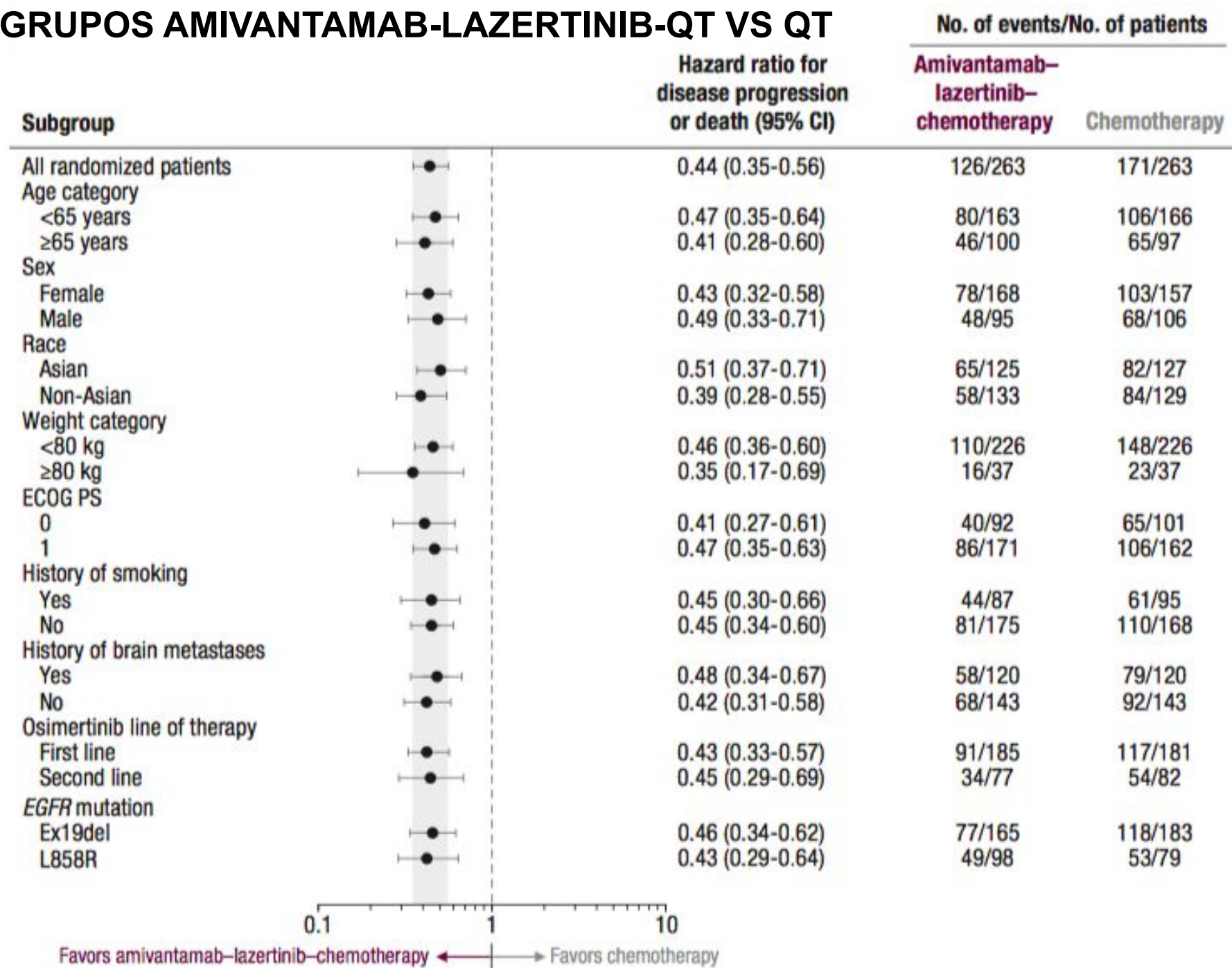
SLP AMIVANTAMAB-LAZERTINIB-QT VS AMIVANTAMAB-QT VS QT



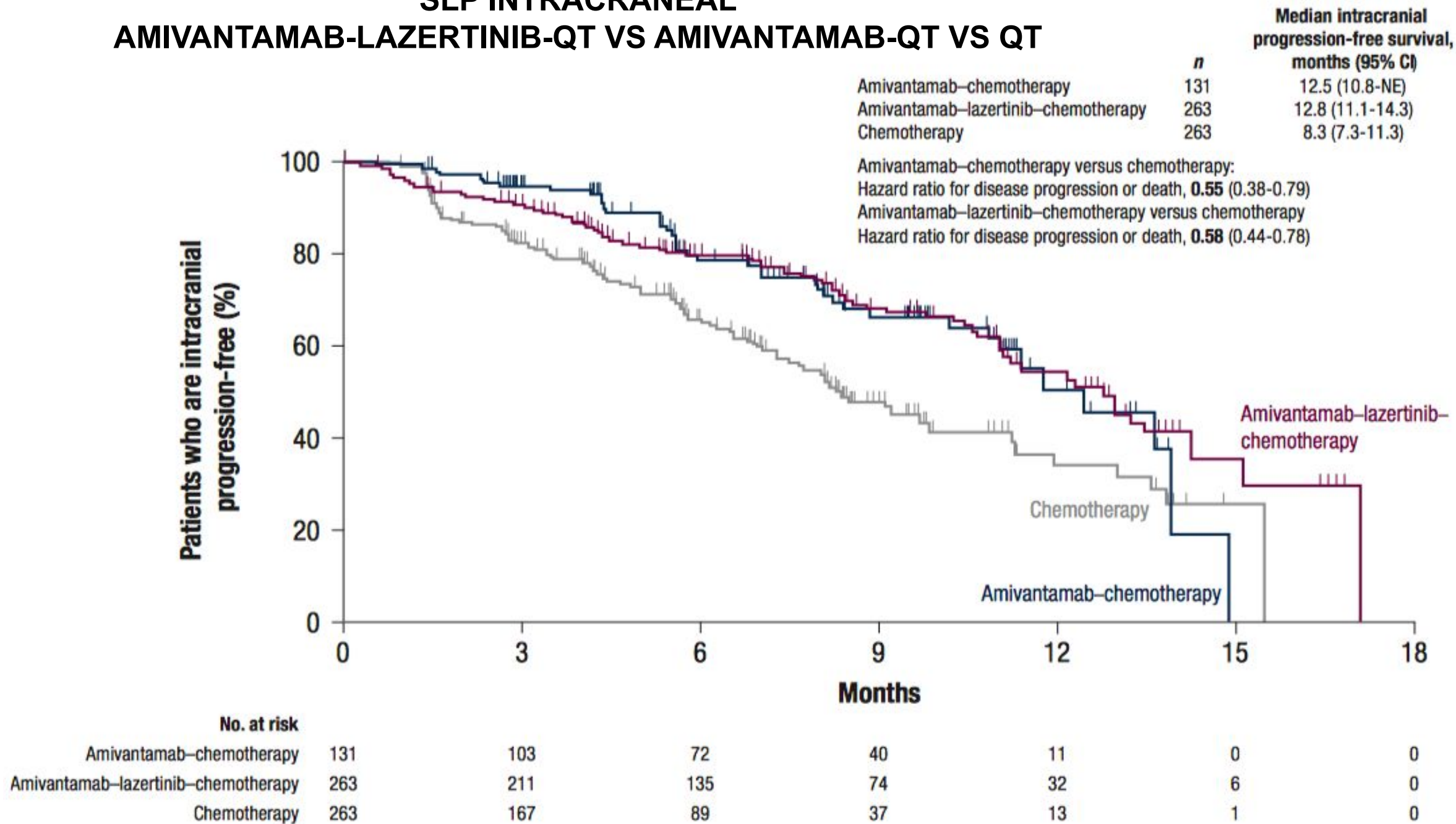
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS AMIVANTAMAB-QT VS QT



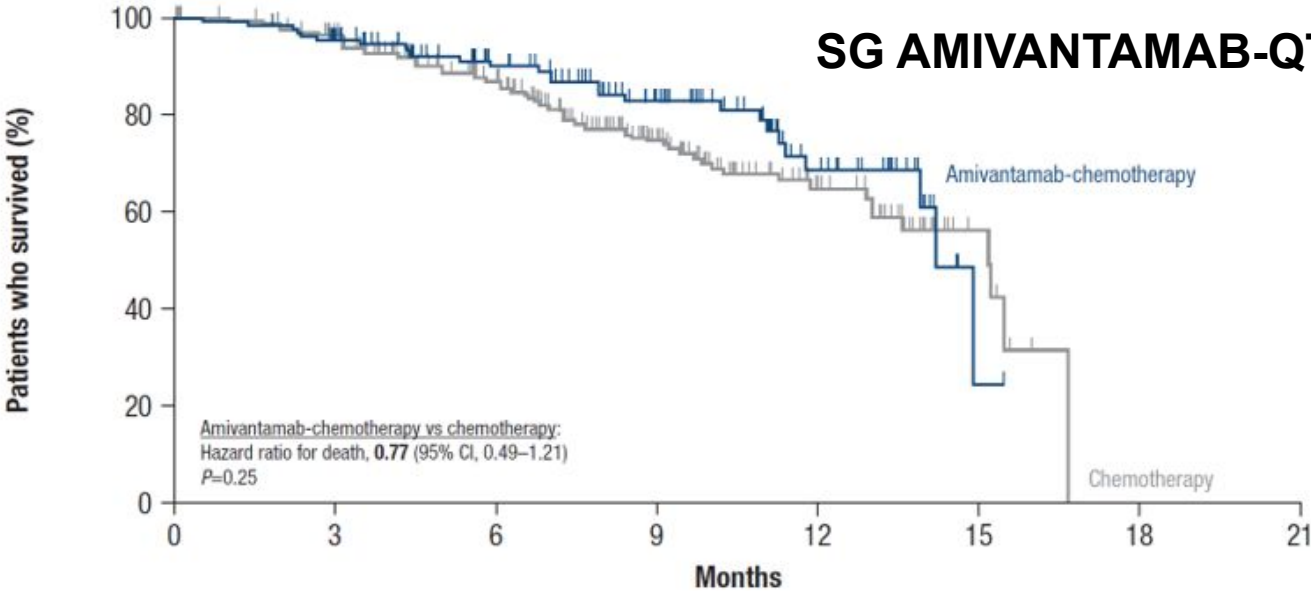
ANÁLISIS DE SUBGRUPOS AMIVANTAMAB-LAZERTINIB-QT VS QT



SLP INTRACRANEAL AMIVANTAMAB-LAZERTINIB-QT VS AMIVANTAMAB-QT VS QT



SG AMIVANTAMAB-QT VS QT



No. at risk	
Amivantamab-chemotherapy	131
Chemotherapy	263

122

229

89

158

54

85

24

39

1

8

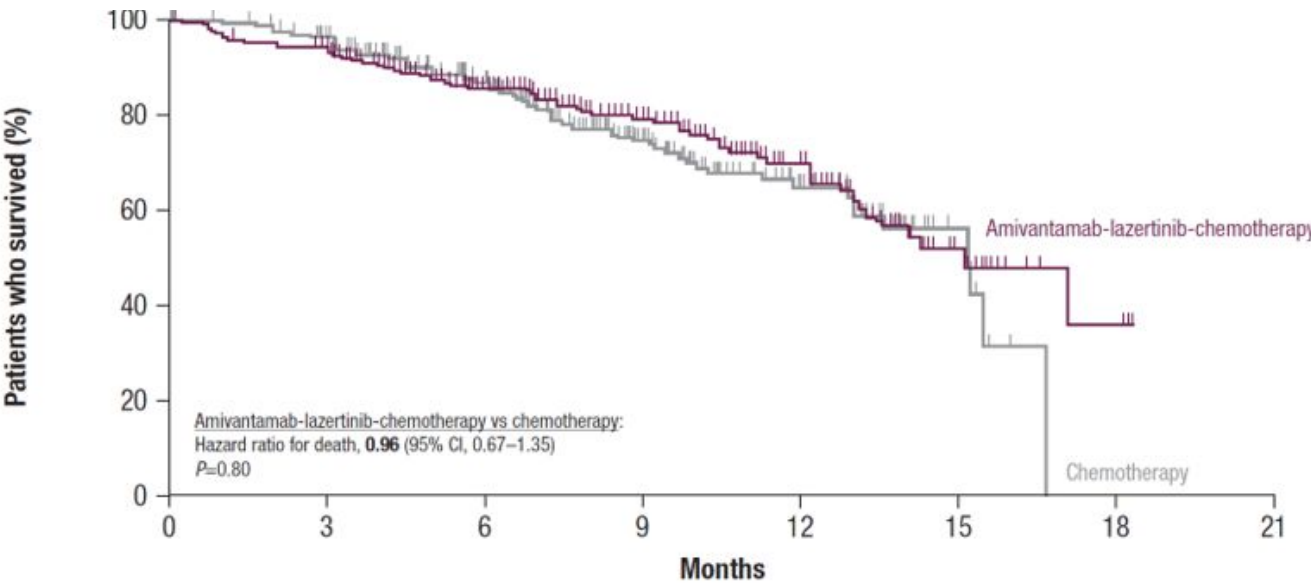
0

0

0

0

SG AMIVANTAMAB-LAZERTINIB-QT VS QT



No. at risk	
Amivantamab-lazertinib-chemotherapy	263
Chemotherapy	263

241

229

170

158

101

85

52

39

13

8

3

0

0

0

RESULTADOS

Endpoint	Chemotherapy (<i>n</i> = 263)	Amivantamab— chemotherapy (<i>n</i> = 131)	Amivantamab—lazertinib— chemotherapy (<i>n</i> = 263)
Progression-free survival			
No. of months, median (95% CI)	4.2 (4.0-4.4)	6.3 (5.6-8.4)	8.3 (6.8-9.1)
% of patients progression-free at 6 months (95% CI)	30 (23-36)	51 (41-60)	59 (52-65)
% of patients progression-free at 12 months (95% CI)	13 (8-20)	22 (12-34)	37 (29-45)
Objective response rate, ^a % (95% CI)	36 (30-42)	64 (55-72)	63 (57-69)
Duration of response ^a			
No. of months, median (95% CI) ^b	5.6 (4.2-9.6)	6.9 (5.5-NE)	9.4 (6.9-NE)
Intracranial progression-free survival			
No. of months, median (95% CI)	8.3 (7.3-11.3)	12.5 (10.8-NE)	12.8 (11.1-14.3)
% of patients progression-free at 6 months (95% CI)	66 (59-72)	78 (69-85)	79 (74-84)
% of patients progression-free at 12 months (95% CI)	34 (23-45)	50 (35-64)	54 (45-63)

EFECTOS ADVERSOS

Event, <i>n</i> (%)	Chemotherapy (<i>n</i> = 243)		Amivantamab— chemotherapy (<i>n</i> = 130)		Amivantamab—lazertinib— chemotherapy (<i>n</i> = 263)	
Any event	227 (93)		130 (100)		263 (100)	
Grade ≥3	117 (48)		94 (72)		242 (92)	
Any serious event	49 (20)		42 (32)		137 (52)	
Any event resulting in death	3 (1)		3 (2)		14 (5)	
Any event leading to:						
Interruptions of any study agent	81 (33)		84 (65)		202 (77)	
Reductions of any study agent	37 (15)		53 (41)		171 (65)	
Discontinuations of any study agent	9 (4)		24 (18)		90 (34)	
Adverse events ^a	All	Grade >3	All	Grade >3	All	Grade >3
Neutropenia ^b	101 (42)	52 (21)	74 (57)	59 (45)	181 (69)	144 (55)
Thrombocytopenia ^b	72 (30)	22 (9)	57 (44)	19 (15)	158 (60)	96 (37)
Infusion-related reaction	1 (0.4)	0	76 (58)	7 (5)	148 (56)	9 (3)
Anemia	97 (40)	23 (9)	51 (39)	15 (12)	141 (54)	48 (18)
Paronychia	1 (0.4)	0	48 (37)	3 (2)	133 (51)	11 (4)
Nausea	90 (37)	2 (1)	58 (45)	1 (1)	131 (50)	16 (6)
Rash	12 (5)	0	56 (43)	8 (6)	126 (48)	17 (6)
Stomatitis	21 (9)	0	41 (32)	1 (1)	120 (46)	24 (9)
Leukopenia	68 (28)	23 (9)	37 (28)	26 (20)	106 (40)	71 (27)
Hypoalbuminemia	21 (9)	1 (0.4)	29 (22)	3 (2)	104 (40)	12 (5)
Constipation	72 (30)	0	50 (38)	1 (1)	96 (37)	3 (1)
Decreased appetite	51 (21)	3 (1)	40 (31)	0	85 (32)	7 (3)
Peripheral edema	15 (6)	0	42 (32)	2 (2)	85 (32)	1 (0.4)
Vomiting	42 (17)	1 (0.4)	32 (25)	1 (1)	76 (29)	10 (4)
Fatigue	47 (19)	4 (2)	36 (28)	4 (3)	69 (26)	15 (6)
Diarrhea	16 (7)	1 (0.4)	18 (14)	1 (1)	68 (26)	10 (4)
Asthenia	40 (16)	5 (2)	34 (26)	1 (1)	67 (25)	14 (5)
Dermatitis acneiform	7 (3)	0	26 (20)	5 (4)	62 (24)	17 (6)
Alanine aminotransferase increased	67 (28)	10 (4)	26 (20)	7 (5)	55 (21)	14 (5)
Hypokalemia	15 (6)	6 (2)	24 (18)	6 (5)	55 (21)	16 (6)
COVID-19	25 (10)	0	27 (21)	2 (2)	44 (17)	0
Hypocalcemia	9 (4)	0	16 (12)	1 (1)	44 (17)	3 (1)
Aspartate aminotransferase increased	57 (23)	0	19 (15)	1 (1)	43 (16)	7 (3)
Hyponatremia	16 (7)	2 (1)	13 (10)	5 (4)	42 (16)	10 (4)
Pruritus	17 (7)	0	20 (15)	0	30 (11)	0
Adverse events of special interest	All	Grade ≥3	All	Grade ≥3	All	Grade ≥3
Rash ^c	30 (12)	0	92 (71)	13 (10)	197 (75)	40 (15)
Venous thromboembolism ^d	11 (5)	7 (3)	13 (10)	3 (2)	58 (22)	17 (6)
Interstitial lung disease ^e	0	0	2 (2)	1 (1)	7 (3)	5 (2)

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- Amivantamab + QT y Amivantamab + Lazertinib en combinación con QT mejoraron la SLP y la SLP intracraneal en comparación con la quimioterapia en pacientes que progresaron a la enfermedad con Osimertinib.
- Amivantamab-QT presentó menos efectos adversos hematológicos en comparación con Amivantamab-Lazertinib-QT.

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

El estudio MARIPOSA-2 fase III, internacional, aleatorizado, evaluó el uso de amivantamab más quimioterapia con o sin lazertinib en CPNCP avanzado con mutación EGFR después de la progresión a osimertinib (en primera o segunda línea). Los pacientes se aleatorizaron 2: 2: 1 para recibir quimioterapia (carboplatino - pemetrexed) + amivantamab + lazertinib a dosis de 240mg/día, quimioterapia sola o quimioterapia + amivantamab. El amivantamab se administró a dosis fija de 1400 mg (1750 mg para pacientes con ≥ 80 kg) semanalmente durante las primeras 4 semanas y luego a dosis de 1750 o 2100 mg a partir de la semana 7, cada 3 semanas hasta progresión o intolerancia. Basados en informes de mayores tasas de tromboembolismo venoso (TEV) para amivantamab más lazertinib, los anticoagulantes orales y subcutáneos fueron recomendados durante los primeros cuatro meses de tratamiento para el brazo de quimioterapia-amivantamab-lazertinib. El objetivo primario fue la SLP. Con un seguimiento de 8.7 meses, la SLP por revisor central independiente fue de 8.3 meses con quimioterapia + amivantamab + lazertinib, 6.3 meses para QT + amivantamab, y 4,2 meses con quimioterapia. La SLP fue significativamente mayor tanto para amivantamab- lazertinib- QT vs QT. (HR 0.44 IC95% 0.35-0.56) como para amivantamab + quimioterapia, vs QT (HR 0.48 IC 95% 0-36- 0.64). La TRO fue del 63 % para el tratamiento triple, 64 % para la quimioterapia con amivantamab, y del 36 % para la quimioterapia sola. En el momento del primer análisis interino de SG, no se observó un beneficio estadísticamente significativo (HR 0.96 IC95%: 0,67-1,35 para la quimioterapia con amivantamab lazertinib versus quimioterapia y HR 0.77 IC95 %: 0,49-1,21 para la quimioterapia con amivantamab versus quimioterapia). Los EA $\geq$ G3 fueron de 92% para el triplete, 72% para el brazo de amivantamab + QT y 45% para la QT (Ann Oncol . 2024 Jan;35(1):77-90.).

Si bien aún no contamos con datos maduros de sobrevida global planteamos que el régimen de amivantamab + QT es una opción válida tras la progresión a osimertinib en 1a o 2a línea. Dada la elevada toxicidad del triplete y similares resultados, creemos no justifica el uso del mismo en este escenario.

ORIGINAL ARTICLE

Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions

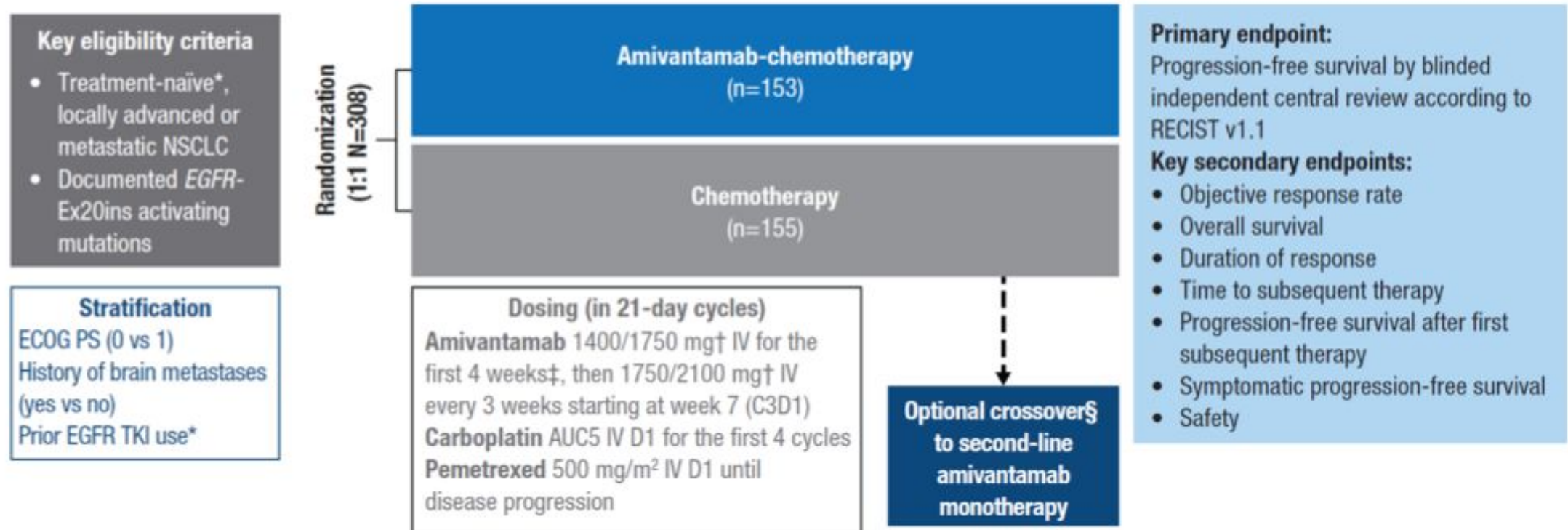
C. Zhou, K.-J. Tang, B.C. Cho, B. Liu, L. Paz-Ares, S. Cheng, S. Kitazono, M. Thiagarajan, J.W. Goldman, J.K. Sabari, R.E. Sanborn, A.S. Mansfield, J.-Y. Hung, M. Boyer, S. Popat, J. Mourão Dias, E. Felip, M. Majem, M. Gumus, S. Kim, A. Ono, J. Xie, A. Bhattacharya, T. Agrawal, S.M. Shreeve, R.E. Knoblauch, K. Park, and N. Girard, for the PAPILLON Investigators*

ABSTRACT

ANTECEDENTES

- Las inserciones en el exón 20 son el tercer tipo más común de mutación de EGFR y representan hasta el 12 %.
- Resistencia a ITKs EGFR
- Tratamiento estándar 1a línea PQT
- CHRYSALIS Fase 1 (CPNCP avanzado con inserciones del exón 20 de EGFR)
 - TRO 40%, duración media de la respuesta de 11,1 meses.
 - SLP 8,3 meses- SG de 22,8 meses.

DISEÑO DEL ESTUDIO

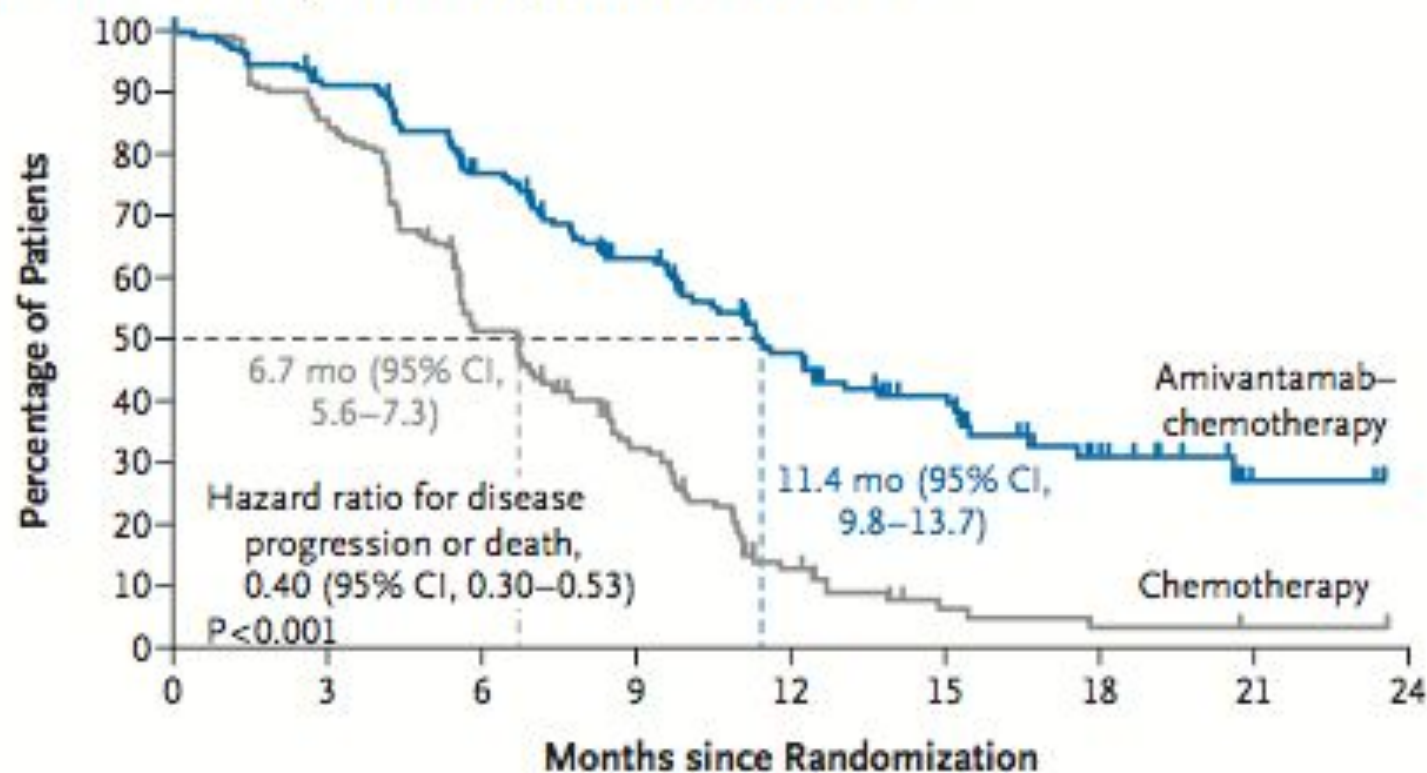


CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Amivantamab–Chemotherapy (N = 153)	Chemotherapy (N = 155)
Age		
Median (range) — yr	61 (27–86)	62 (30–92)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	97 (63)	92 (59)
65 to <75 yr	44 (29)	48 (31)
≥75 yr	12 (8)	15 (10)
Sex — no. (%)		
Female	85 (56)	93 (60)
Male	68 (44)	62 (40)
Race or ethnic group — no./total no. (%)†		
Asian	97/151 (64)	89/152 (59)
White	49/151 (32)	60/152 (39)
Black	2/151 (1)	0
American Indian or Alaska Native	1/151 (1)	2/152 (1)
Multiple	1/151 (1)	0
Unknown	1/151 (1)	1/152 (1)
Region of enrollment — no. (%)‡		
North America	14 (9)	13 (8)
South America	6 (4)	5 (3)
Europe	35 (23)	36 (23)
Asia	96 (63)	97 (63)
Oceania	2 (1)	4 (3)
Body weight		
Median (range) — kg	61.8 (39–127)	66.5 (37–112)
Distribution — no. (%)		
<80 kg	132 (86)	128 (83)
≥80 kg	21 (14)	27 (17)
ECOG performance-status score — no. (%)		
0	54 (35)	55 (35)
1	99 (65)	100 (65)
History of smoking — no. (%)		
No	88 (58)	91 (59)
Yes	65 (42)	64 (41)
Median time from initial diagnosis (range) — mo	1.8 (0.5–80.8)	1.8 (0.6–95.9)
Median time from metastatic diagnosis (range) — mo	1.5 (0.2–40.0)	1.6 (0.3–30.7)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma	151 (99)	153 (99)
Large-cell carcinoma	0	1 (1)
Other§	2 (1)	1 (1)
History of brain metastases — no. (%)	35 (23)	36 (23)

RESULTADOS OBJETIVO PRIMARIO: SLP



En una mediana de seguimiento de 14,9 meses:

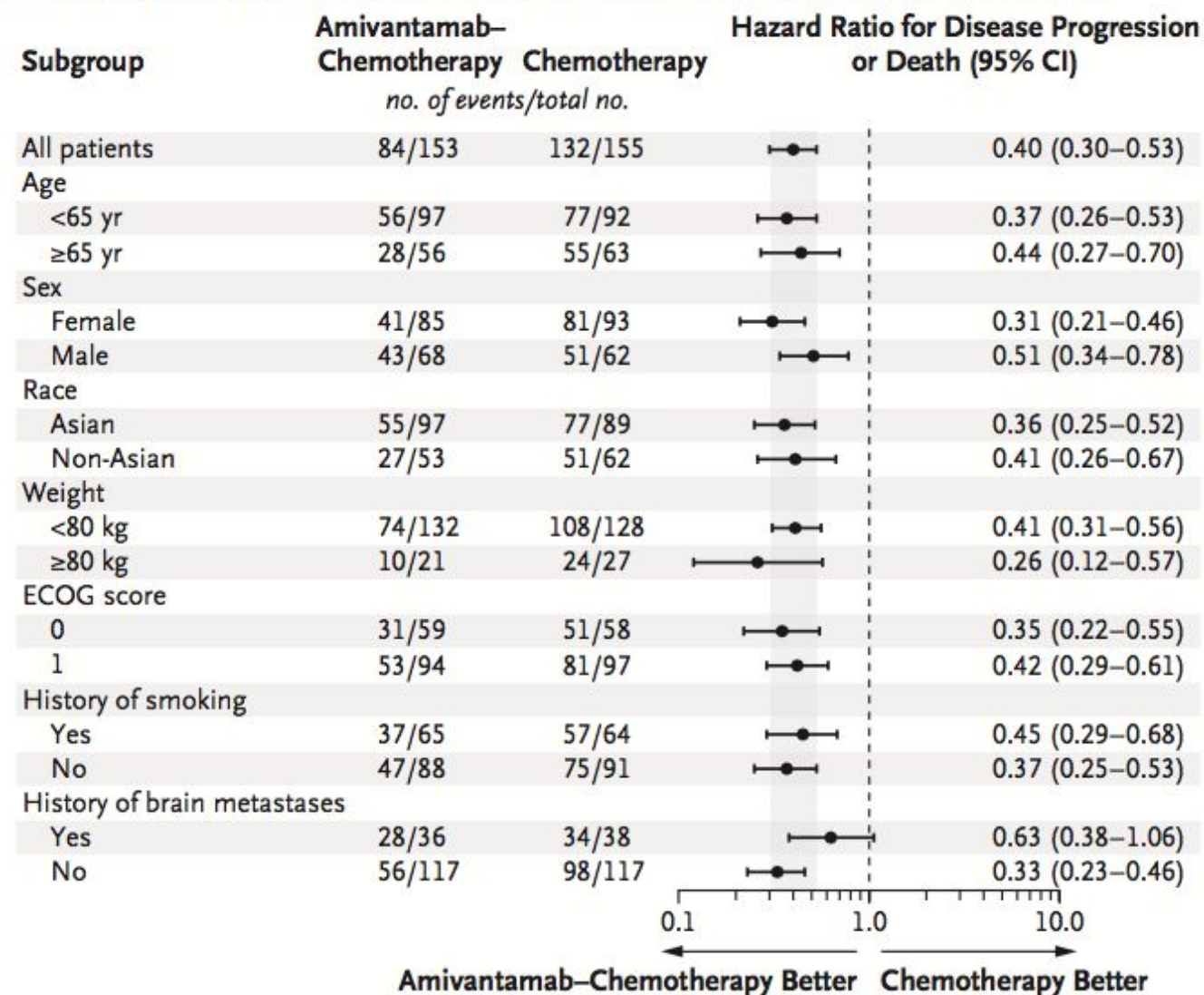
QT/amivantamab 11.4m
VS
QT 6,7m

SLP a 6 meses: 77 vs 51%
SLP 12 meses: 48 vs 13%
SLP 18 meses: 31 vs 3%

No. at Risk									
Amivantamab-chemotherapy	153	135	105	74	50	33	15	3	0
Chemotherapy	155	131	74	41	14	4	2	1	0

ANÁLISIS DE SUBGRUPO: SLP

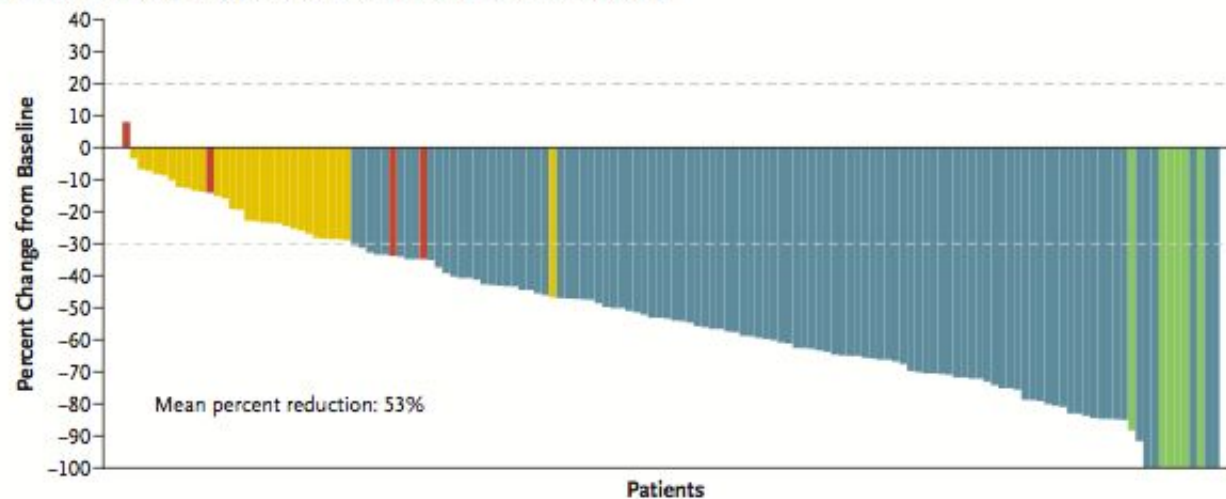
C Subgroup Analysis for Progression-free Survival, Blinded Independent Central Review



RESULTADOS OBJETIVO SECUNDARIO:TRO

Complete response Partial response Stable disease Progressive disease

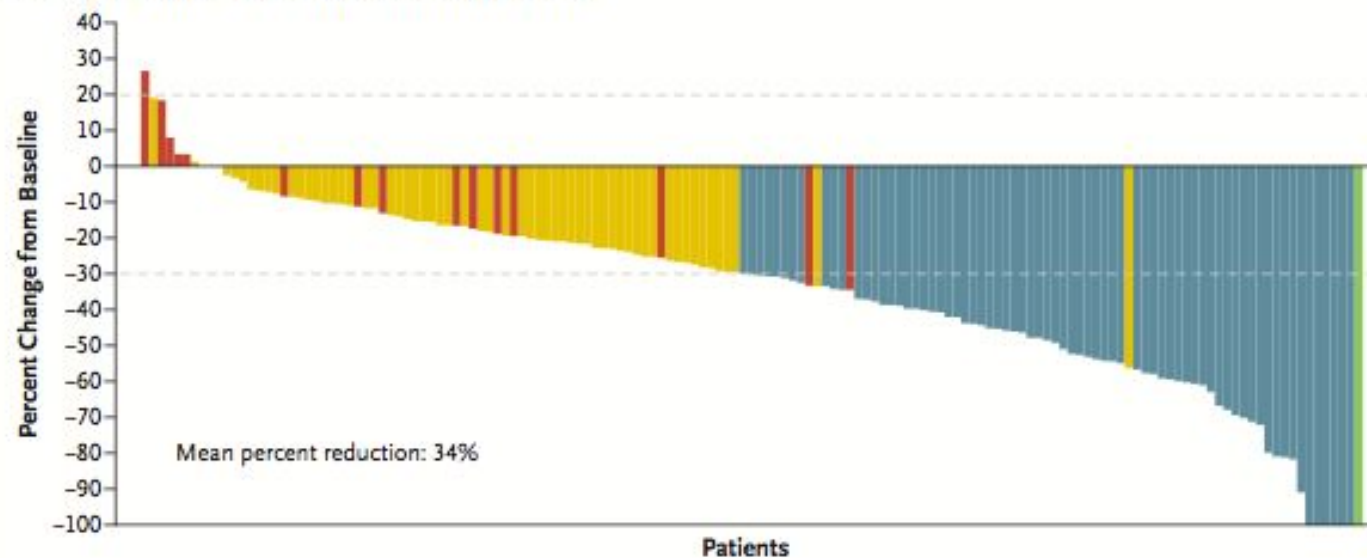
A Change in Target Lesions in Amivantamab–Chemotherapy Group



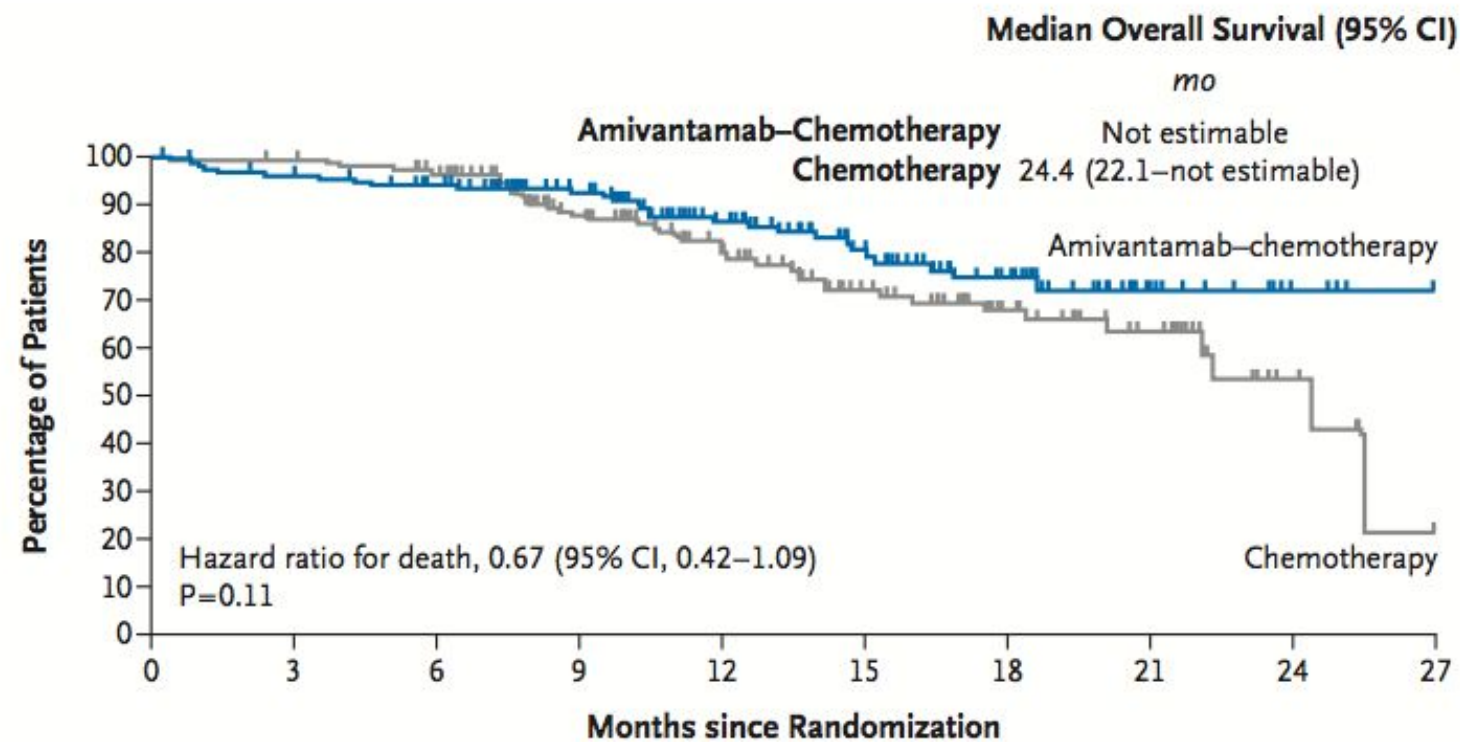
Tasa de respuesta objetiva
(completa o parcial)

QT/amivantamab 73% vs 47% QT

B Change in Target Lesions in Chemotherapy Group



RESULTADO OBJETIVO SECUNDARIO: SOBREVIVENCIA GLOBAL



QT/amivantamab mediana
no alcanzada
vs
QT 24.4 meses

SG a 12 meses: 86 vs 82%
SG 18 meses: 74 vs 68%
SG 24 meses: 72 vs 54%

No. at Risk										
Amivantamab–chemotherapy	153	144	133	115	88	60	38	15	5	0
Chemotherapy	155	153	144	110	85	57	37	24	6	0

Table S3. First Subsequent Systemic Therapies, Including In-study Crossover

Therapy — no. of patients (%)	Amivantamab- chemotherapy (n=153)	Chemotherapy (n=155)
Any first subsequent therapy	43 (28)	94 (61)
EGFR-targeted or TKI-based regimen	12 (8)	82 (53)
Amivantamab	1 (1)	71 (46)*
EGFR TKI monotherapy	9 (6)	7 (5)
Afatinib	4 (3)	2 (1)
Mobocertinib	2 (1)	4 (3)
Afatinib	1 (1)	1 (1)
Osimertinib	2 (1)	0
EGFR TKI combination	2 (1)	4 (3)
Afatinib + bevacizumab + docetaxel	0	1 (1)
Bevacizumab + osimertinib	1 (1)	0
Carboplatin + catequentinib + gemcitabine	0	1 (1)
Catequentinib + paclitaxel + sintilimab	0	1 (1)
Docetaxel + nintedanib	1 (1)	0
Other EGFR TKI	0	1 (1)
Chemotherapy or immunotherapy- based regimens	23 (15)	11 (7)
Chemotherapy alone	13 (8)	2 (1)
Pemetrexed	6 (4)	0
Docetaxel	3 (2)	0
Carboplatin + paclitaxel	2 (1)	0
Carboplatin + pemetrexed	0	1 (1)
Cisplatin + gemcitabine	1 (1)	0
Paclitaxel	1 (1)	0
Vinorelbine	0	1 (1)
Chemotherapy plus VEGF inhibitors	6 (4)	3 (2)
Docetaxel + ramucirumab	3 (2)	1 (1)
Bevacizumab + paclitaxel	3 (2)	0
Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	0	2 (1)
Chemotherapy combined with VEGF inhibitors and immunotherapy	1 (1)	3 (2)
Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel	1 (1)	1 (1)
Bevacizumab + paclitaxel + sintilimab	0	1 (1)

Bevacizumab + pemetrexed + sintilimab	0	1 (1)
Chemotherapy plus immunotherapy	2 (1)	1 (1)
Carboplatin + pembrolizumab + pemetrexed	1 (1)	0
Docetaxel + nivolumab	1 (1)	0
Docetaxel + tislelizumab	0	1 (1)
Immunotherapy only	1 (1)	2 (1)
Atezolizumab	1 (1)	0
PD-1/PD-L1 inhibitors	0	1 (1)
Pembrolizumab	0	1 (1)
Antineoplastic agents†	8 (5)	1 (1)

EGFR, epidermal growth factor receptor; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed

death-ligand 1; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

*A total of 65 patients in the chemotherapy arm crossed over to receive amivantamab monotherapy.

†Some may be investigational.

OBJETIVO SECUNDARIO: SEGURIDAD

Table 3. Adverse Events.*

Adverse Events	Amivantamab–Chemotherapy (N=151)		Chemotherapy (N=155)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	151 (100)	114 (75)	152 (98)	83 (54)
Any serious event	56 (37)		48 (31)	
Any event resulting in death	7 (5)		4 (3)	
Any event leading to interruption of any agent	104 (69)		56 (36)	
Interruption in dose of amivantamab				
Any	97 (64)			
Related to amivantamab†	63 (42)			
Any event leading to reduction of any agent	73 (48)		35 (23)	
Reduction in dose of amivantamab				
Any	54 (36)			
Related to amivantamab†	54 (36)			
Any event leading to discontinuation of any agent	36 (24)		16 (10)	
Discontinuation of amivantamab				
Any	17 (11)			
Related to amivantamab†	10 (7)			
Discontinuation of all agents because of adverse events‡	12 (8)		12 (8)	

Table 3. (Continued.)

Adverse Events	Amivantamab–Chemotherapy (N=151)		Chemotherapy (N=155)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	number of patients (percent)			
Adverse events reported in ≥15% of patients in either group†				
Neutropenia	89 (59)	50 (33)	70 (45)	35 (23)
Paronychia	85 (56)	10 (7)	0	0
Rash	81 (54)	17 (11)	12 (8)	0
Anemia	76 (50)	16 (11)	85 (55)	19 (12)
Infusion-related reaction	63 (42)	2 (1)	2 (1)	0
Hypoalbuminemia	62 (41)	6 (4)	15 (10)	0
Constipation	60 (40)	0	47 (30)	1 (1)
Leukopenia	57 (38)	17 (11)	50 (32)	5 (3)
Nausea	55 (36)	1 (1)	65 (42)	0
Thrombocytopenia	55 (36)	15 (10)	46 (30)	16 (10)
Decreased appetite	54 (36)	4 (3)	43 (28)	2 (1)
Increased alanine aminotransferase	50 (33)	6 (4)	56 (36)	2 (1)
Increased aspartate aminotransferase	47 (31)	1 (1)	51 (33)	1 (1)
Dermatitis acneiform	47 (31)	6 (4)	5 (3)	0
Peripheral edema	45 (30)	2 (1)	16 (10)	0
Stomatitis	38 (25)	2 (1)	9 (6)	0
Covid-19	36 (24)	3 (2)	21 (14)	1 (1)
Diarrhea	31 (21)	5 (3)	20 (13)	2 (1)
Hypokalemia	32 (21)	13 (9)	13 (8)	2 (1)
Vomiting	32 (21)	5 (3)	29 (19)	1 (1)
Asthenia	30 (20)	8 (5)	29 (19)	4 (3)
Pyrexia	24 (16)	0	9 (6)	0
Fatigue	23 (15)	1 (1)	32 (21)	2 (1)
Increased γ-glutamyltransferase	21 (14)	4 (3)	26 (17)	6 (4)
Cough	21 (14)	0	24 (15)	0

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- Pacientes con CPNCP avanzado portadores de inserciones en el exón 20 del EGFR, vírgenes de tratamiento, que recibieron quimioterapia más amivantamab tuvieron una sobrevida libre de progresión significativamente más larga vs quimioterapia sola.
- Se informó una tasa de respuesta objetiva (completa o parcial) en el 73% de los pacientes en el grupo de quimioterapia con amivantamab y en el 47% el grupo de quimioterapia.
- Los resultados de seguridad fueron consistentes con reportes previos.

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

- El estudio PAPILLON, fase III, Internacional, aleatorizado, evaluó el uso de amivantamab en 1ra línea en pacientes con CPNCP avanzado con inserciones del exón 20 del EGFR. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir quimioterapia (carboplatino-pemetrexed) o quimioterapia + amivantamab en ciclos de 21 días. El amivantamab se administró a dosis fija de 1400 mg (1750 mg para pacientes con ≥ 80 kg) semanalmente durante las primeras 4 semanas y luego a dosis de 1750 o 2100 mg a partir de la semana 7, cada 3 semanas hasta progresión o intolerancia. El objetivo primario del estudio era la SLP evaluada por un comité central independiente. Con una mediana de seguimiento de 14,9 meses, la mSLP fue de 11,4 meses en el grupo de quimioterapia con amivantamab y de 6,7 meses en el grupo de quimioterapia (HR 0.40; 95% IC, 0.30 to 0.53; $P < 0.001$). Con una tasa de SLP a 18 meses de 31 % para la combinación vs 3% para la quimioterapia. En cuanto a TRO fue de 73 vs 47% a favor de la combinación de quimioterapia + amivantamab. Los efectos adversos G3 o más fueron de 75% en el grupo de amivantamab y QT vs el 54% para QT sola. Los efectos adversos para quimioterapia fueron los esperados, mientras que el agregado de Amivantamab aumentó un 10% la neutropenia grado 3 o mayor, y como efectos propios del tratamiento la paroniquia (7%), rash (11%) hipoalbuminemia (4%), e hipokalemia (9%), Los datos de SG al momento de la publicación se encuentran inmaduros (N Engl J Med 2023;389:2039-2051).

Dada la ausencia de opciones terapéuticas en este escenario pensamos puede ser una opción de tratamiento en primera línea en pacientes con CPNCP, portadores de inserciones en el exón 20, a expensas de una mayor toxicidad.

Lorlatinib vs Crizotinib in Treatment-Naive Patients With Advanced *ALK*+ Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Progression-Free Survival and Safety From the CROWN Study

Benjamin J. Solomon,¹ Geoffrey Liu,² Enriqueta Felip,³ Tony S. K. Mok,⁴ Ross A. Soo,⁵ Julien Mazieres,⁶ Alice T. Shaw,⁷ Filippo de Marinis,⁸ Yasushi Goto,⁹ Yi-Long Wu,¹⁰ Dong-Wan Kim,¹¹ Jean-François Martini,¹² Rossella Messina,¹³ Jolanda Paolini,¹³ Anna Polli,¹³ Despina Thomaïdou,¹⁴ Francesca Toffalorio,¹³ Todd M. Bauer¹⁵

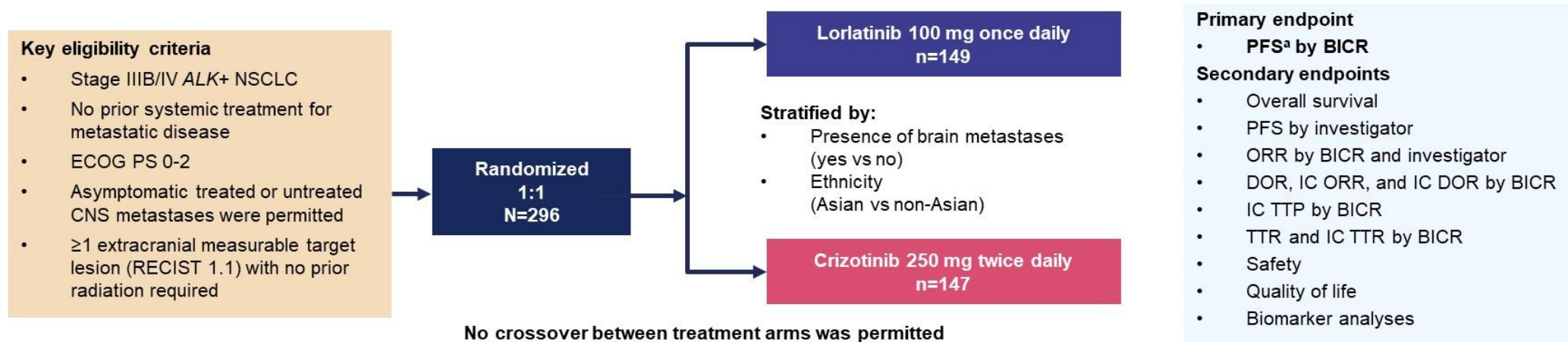
¹Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia; ²Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada; ³Vall d'Hebron University Hospital and Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; ⁴State Key Laboratory of Translational Oncology, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ⁵National University Cancer Institute, Singapore; ⁶Toulouse University Hospital and Centre de Recherche Cancérologie Toulouse CRCT, INSERM, France; ⁷Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA, USA; ⁸European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy; ⁹National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ¹⁰Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital and Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong, China; ¹¹Seoul National University College of Medicine and Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; ¹²Pfizer, La Jolla, CA, USA; ¹³Pfizer, Milan, Italy; ¹⁴Pfizer, Athens, Greece; ¹⁵Greco-Hainsworth Centers for Research/Tennessee Oncology, Nashville, TN, USA

Benjamin J. Solomon, MBBS, PhD
Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia

DISEÑO DEL ESTUDIO

CROWN: A Randomized Global Phase 3 Study

- Lorlatinib is a brain-penetrant, third-generation ALK TKI that has broader coverage of *ALK* resistance mutations than second-generation ALK TKIs^{1,2}



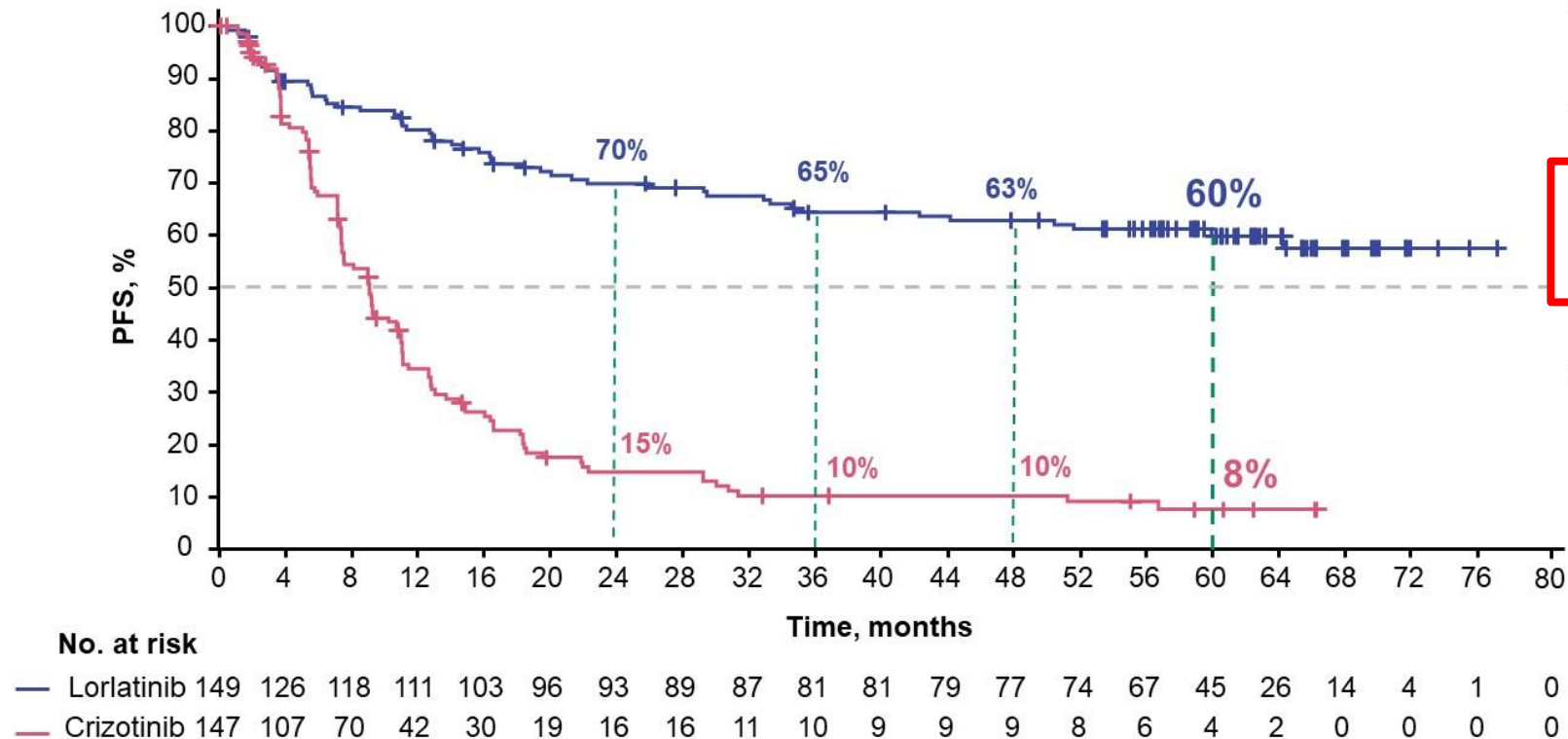
- At the planned interim analysis, at 18.3 months of median follow-up in the lorlatinib arm, median PFS by BICR was not reached (95% CI, NR-NR) with lorlatinib and 9.3 months (95% CI, 7.6-11.1 months) with crizotinib, with an HR of 0.28 (95% CI, 0.19-0.41) and $P < 0.001$ ³
- In a subsequent post hoc analysis, at 3 years of follow-up, median PFS by BICR was still not reached (95% CI, NR-NR) with lorlatinib and 9.3 months (95% CI, 7.6-11.1 months) with crizotinib (HR, 0.27; 95% CI, 0.18-0.39)⁴

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BICR, blinded independent central review; CNS, central nervous system; DOR, duration of response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; IC, intracranial; NR, not reached; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; PS, performance status; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TKI, tyrosine kinase inhibitor; TTP, time to tumor progression; TTR, time to tumor response.

^aDefined as the time from randomization to RECIST-defined progression or death due to any cause.

1. Johnson TW, et al. *J Med Chem.* 2014;57:4720-4744. 2. Shaw AT, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18:1590-1599. 3. Shaw AT, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:2018-2029. 4. Solomon BJ, et al. *Lancet Respir Med.* 2023;11:354-366.

At 60.2 Months of Median Follow-Up, Median PFS by Investigator Was Still Not Reached With Lorlatinib

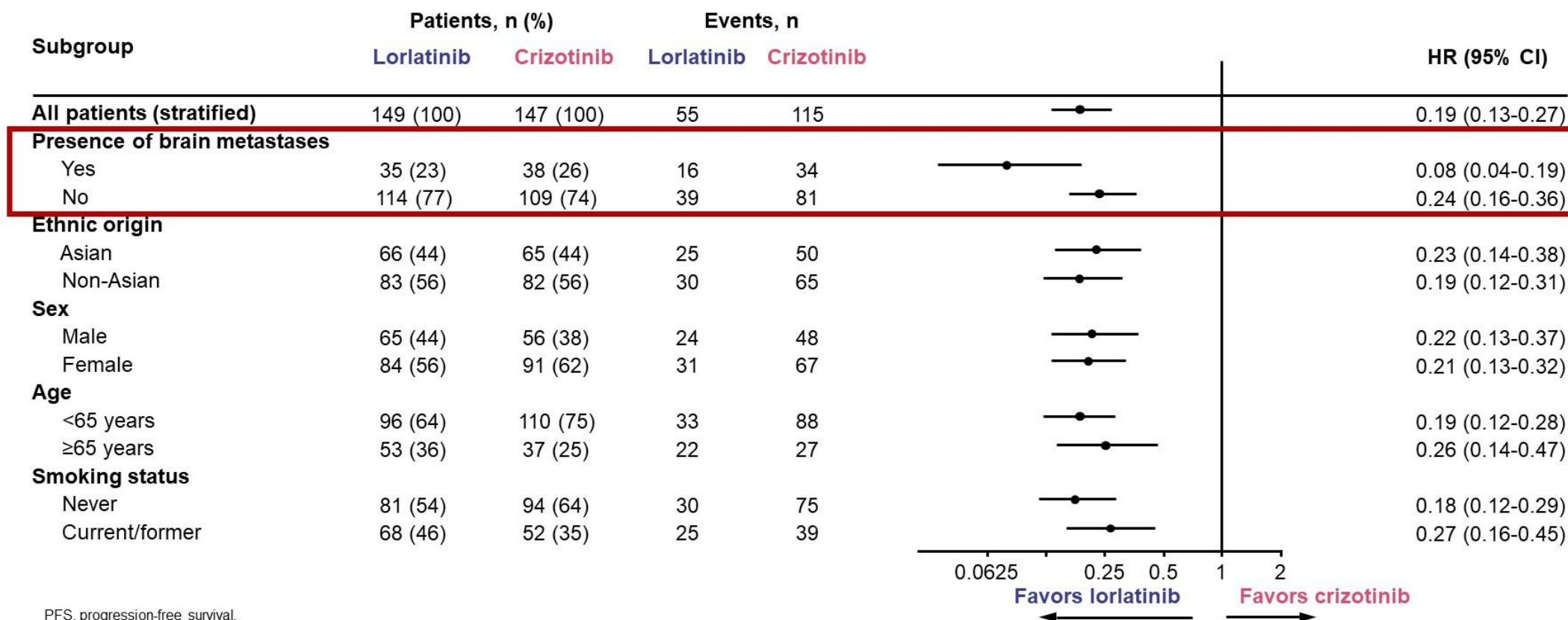


	Lorlatinib (n=149)	Crizotinib (n=147)
Events, n	55	115
PFS, median (95% CI), months	NR (64.3-NR)	9.1 (7.4-10.9)
HR (95% CI)	0.19 (0.13-0.27)	

At the time of this analysis, the required number of OS events for a protocol-specified second interim analysis **has not been reached**. OS follow up is ongoing

HR, hazard ratio; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

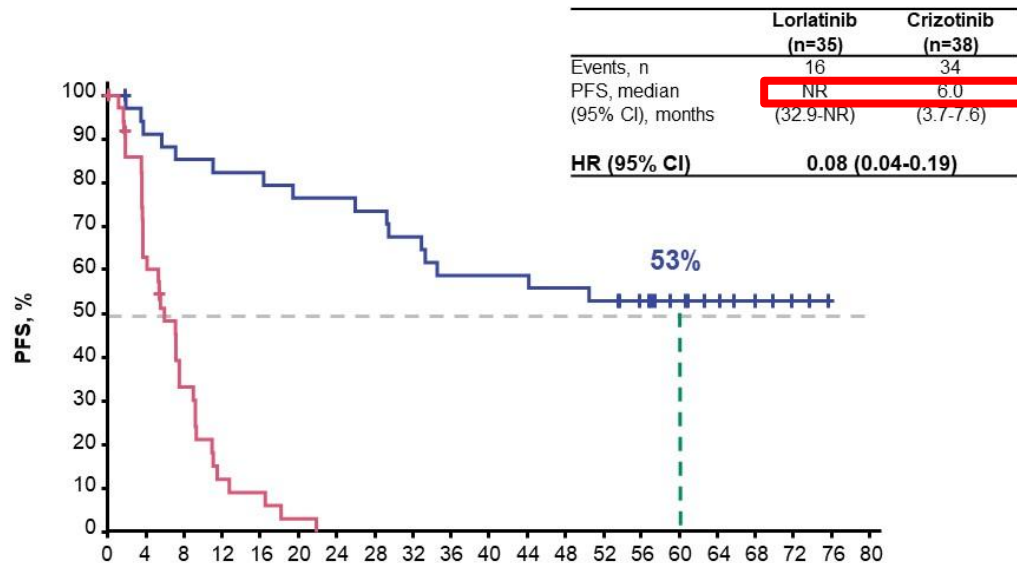
PFS Benefit With Lorlatinib Was Observed Across Patient Subgroups



PFS, progression-free survival.

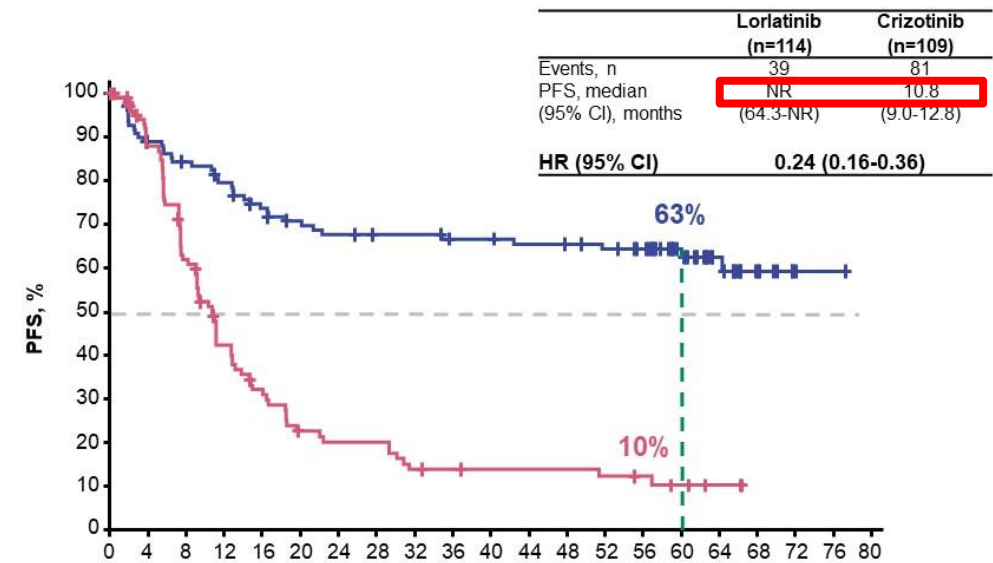
Lorlatinib Showed Superior PFS Benefit Irrespective of Presence or Absence of Baseline Brain Metastases

With Baseline Brain Metastases



No. at risk		Time, months															
— Lorlatinib	35	31	29	28	28	26	26	25	23	20	20	20	19	18	15	10	7
— Crizotinib	38	22	11	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

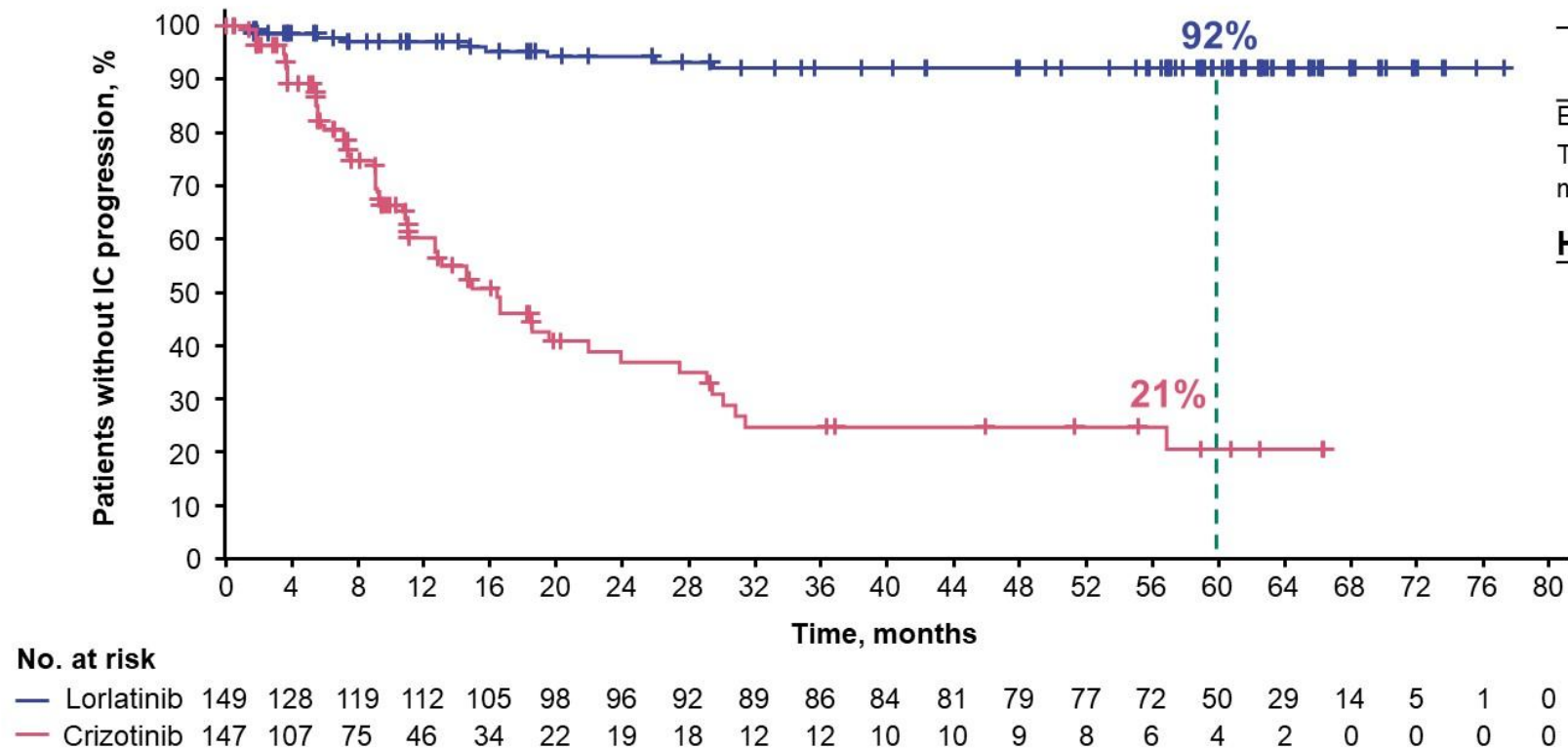
Without Baseline Brain Metastases



No. at risk		Time, months															
— Lorlatinib	114	95	89	83	75	70	67	64	64	61	61	59	58	56	52	35	19
— Crizotinib	109	85	59	38	27	18	16	16	11	10	9	9	9	8	6	4	2

HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival.

Time to IC Progression by Investigator Assessment Was Longer With Lorlatinib (ITT Population)



	Lorlatinib (n=149)	Crizotinib (n=147)
Events, n	9	65
Time to IC progression, median (95% CI), months	NR (NR-NR)	16.4 (12.7-21.9)
HR (95% CI)	0.06 (0.03-0.12)	

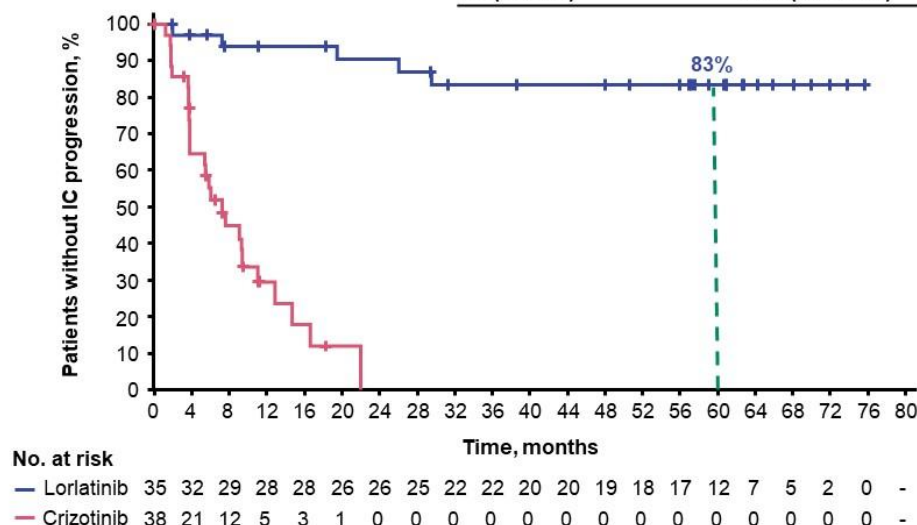
Tumor assessments, including brain MRI, have been performed every 8 weeks in all patients throughout the study

HR, hazard ratio; IC, intracranial; ITT, intention to treat; NR, not reached. MRI, magnetic resonance imaging

Time to IC Progression Was Longer With Lorlatinib in Presence or Absence of Baseline Brain Metastases

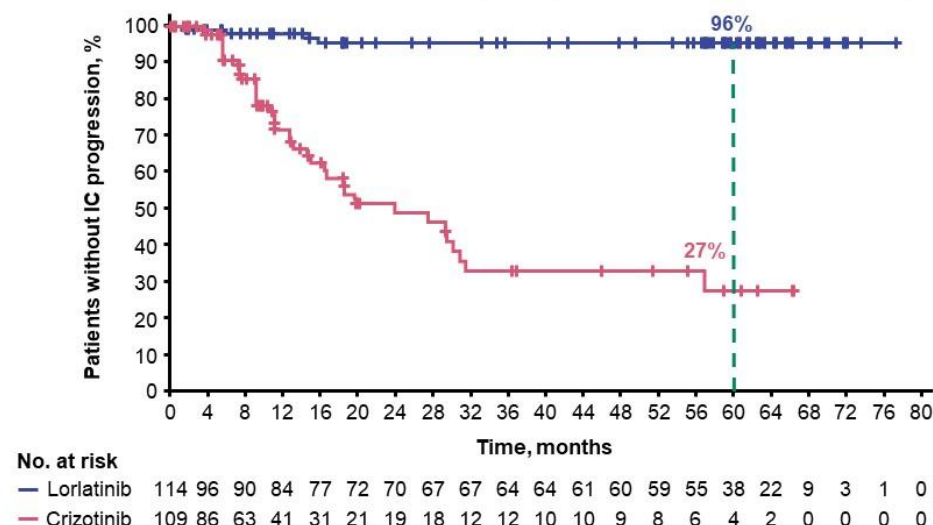
With Baseline Brain Metastases

	Lorlatinib (n=35)	Crizotinib (n=38)
Events, n	5	26
Time to IC progression, median (95% CI), months	NR	7.2 (3.7-11.0)
HR (95% CI)	0.03 (0.01-0.13)	



Without Baseline Brain Metastases

	Lorlatinib (n=114)	Crizotinib (n=109)
Events, n	4	35
Time to IC progression, median (95% CI), months	NR	23.9 (16.4-30.8)
HR (95% CI)	0.05 (0.02-0.13)	



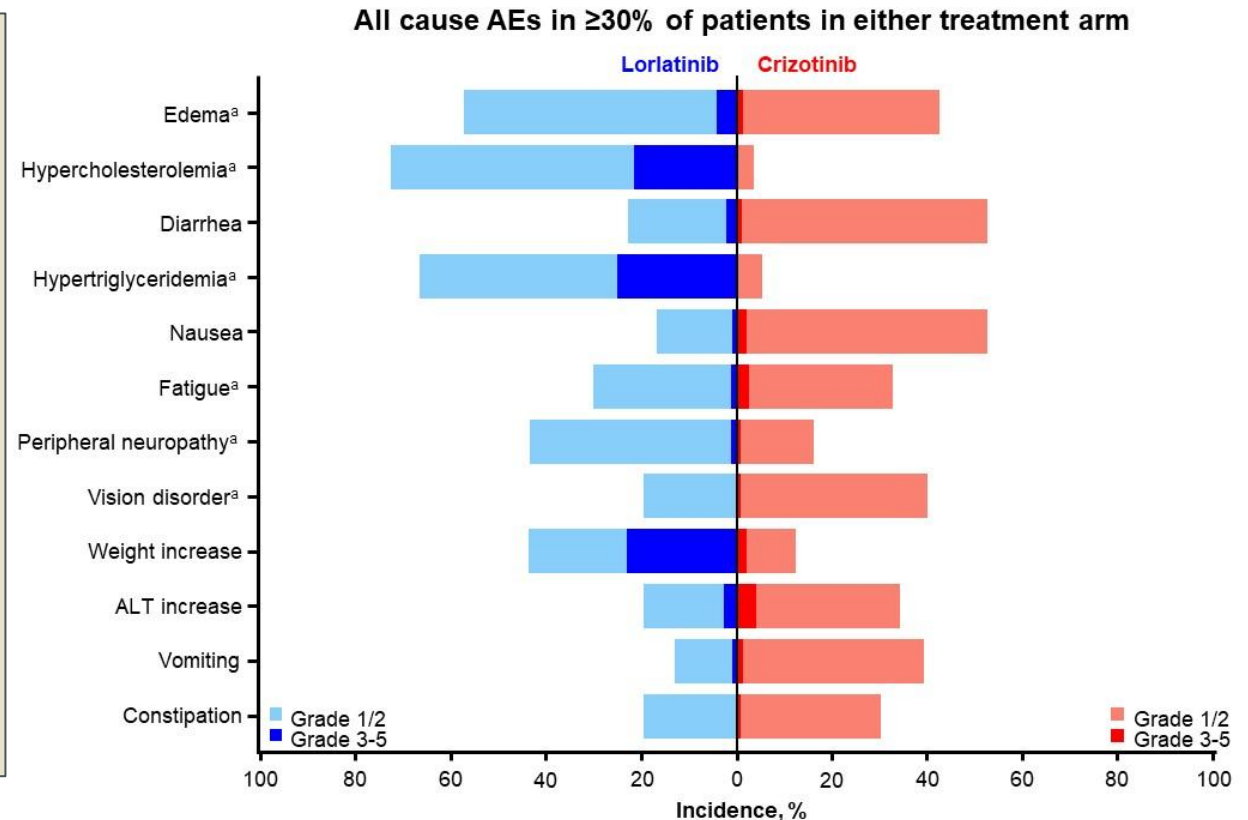
HR, hazard ratio; IC, intracranial; NR, not reached.

Safety Profile of Lorlatinib Was Consistent With That Observed in Prior Analyses

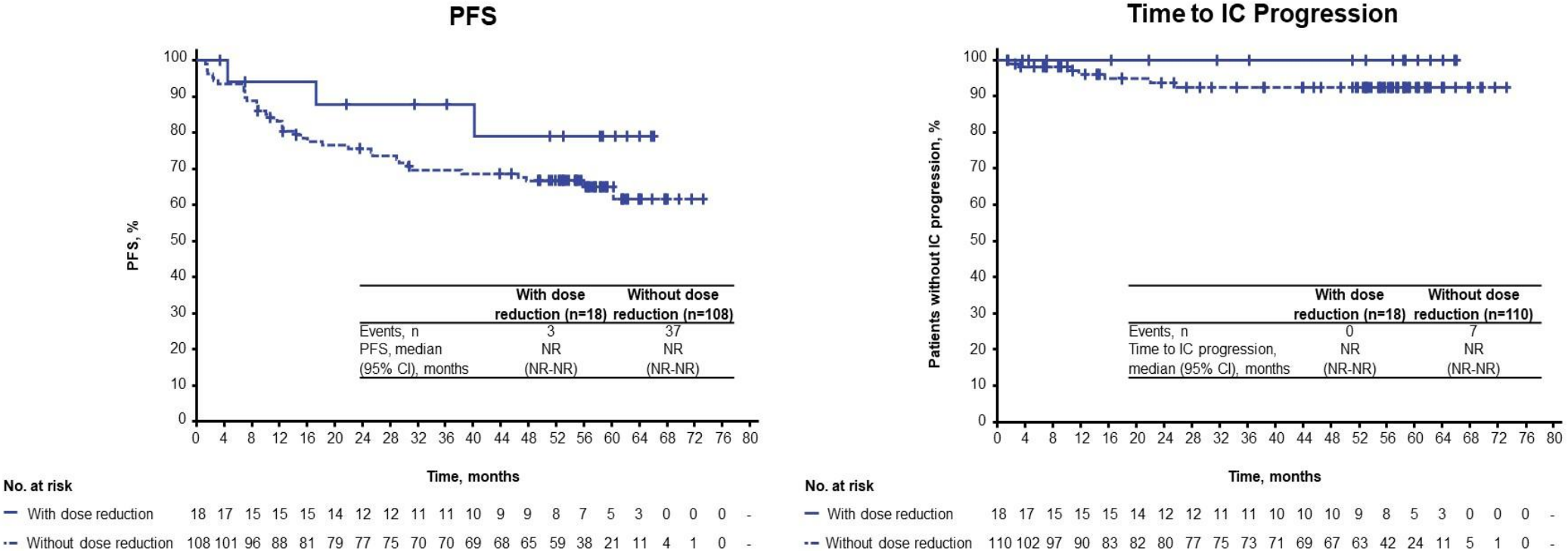
EA por todas las causas observados en el grupo de lorlatinib:
Los EA grado 3/4 77 % y graves 44 % de los pacientes. La mayor incidencia de EA de grado 3/4 se debió en gran medida a la hipertrigliceridemia (25 %), el aumento de peso (23 %), hipercolesterolemia (21%) e hipertensión (12%). EA en el SNC en el 42 % de los pacientes del grupo de lorlatinib, el 86 % de los cuales fueron de grado 1/2. Los EA provocaron una reducción de la dosis en el 23 % de los pacientes, la interrupción temporal del tratamiento en el 62 % y la interrupción permanente en el 11 %; de los cuales el 5 % se debieron a EA relacionados con el tratamiento, todos notificados durante los primeros 26 meses.

AE, adverse event; CNS, central nervous system.

^aThis category comprised a cluster of AEs that may represent similar clinical symptoms or syndromes. ^bIncludes cognitive effects (28%), mood effects (21%), speech effects (6%), and psychotic effects (5%).



Dose Reduction Did Not Impact Efficacy of Lorlatinib in Patients Who Had Dose Reduction in the First 16 Weeks



CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- En este análisis post hoc de 5 años del ensayo CROWN de fase III, lorlatinib vs crizotinib mantuvo el beneficio de la SLP en pacientes con CPNCP avanzado ALK positivo.
- La mSLP aún no se alcanza con lorlatinib frente a 9,1 meses con crizotinib (tasa de SLP a 60 meses: 60 % frente a 8 %, respectivamente). A los 60 meses, el 92% de los pacientes tratados con lorlatinib no tuvieron progresión encefálica frente al 21% con crizotinib.
- Los beneficios de SLP son consistentes en todos los subgrupos evaluados
- No se observaron nuevos EAs.
- Estos datos demuestran una mejora en la eficacia sistémica e intracraneal en el contexto de pacientes avanzados con CPNCP ALK positivo, sin nuevos EAs, lo que indica que lorlatinib de primera línea proporciona una mejora sin precedentes para estos pacientes.

PROPUESTA DE REDACCIÓN PARA EL PAUTADO

El estudio fase III, CROWN, evaluó la eficacia de lorlatinib 100 mg/día vs. crizotinib 250 mg cada 12h, en primera línea. El objetivo primario del estudio era la SLP evaluada por un comité ciego- independiente. Los resultados del primer análisis interino observaron un aumento en la SLP a favor de lorlatinib, siendo a los 12 meses de 78 vs. 39% (HR 0.29 IC 95% 0.19-0.41), la mediana de SLP aún no había sido alcanzada para el lorlatinib y fue de 9.3 meses para crizotinib. La TRO fue de 76 vs. 58% a favor de lorlatinib, la TRO a nivel de SNC fue de 66 vs. 20% con respuestas completas a nivel SNC de 61 vs. 15%. Los datos preliminares de SG no evidenciaron diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Los EA G3-4 fueron mayores en el grupo de lorlatinib (72% vs. 56%), siendo los más frecuentes la hipertrigliceridemia, aumento de peso, hipercolesterolemia e hipertensión (N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2018-2029). Dados estos resultados planteamos que lorlatinib representa una opción válida en primera línea, sobre todo en pacientes con enfermedad a nivel SNC.

En ASCO 2024 se presentó la actualización de SLP a 5 años. La mSLP sigue sin ser alcanzada para el grupo de lorlatinib y es de 9,1 meses para Crizotinib (HR 0.19 (IC 95% 0.13-0.17). Al tiempo de este análisis el número de eventos requeridos para el segundo análisis de SG especificado por el protocolo no fue alcanzado aún. En cuanto al tiempo a la progresión encefálica la mediana para lorlatinib no fue alcanzada mientras que para crizotinib fue de 16.4 meses (HR 0.06 (IC 95% 0.03- 0.12) *J Clin Oncol . 2024 May 31:JCO2400581).