

12º SIMPÓSIO
INTERNACIONAL DE

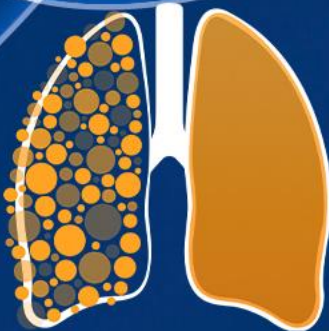
CÂNCER DE PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

RV+
EVENTOS MÉDICOS



12º SIMPÓSIO
INTERNACIONAL DE

CÂNCER DE
PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

Novas perspectivas no tratamento de pacientes com CPNPC com mutações de inserção no éxon20 do EGFR

Guilherme Harada

Oncologista Clínico e Coordenador da Pesquisa Clínica

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

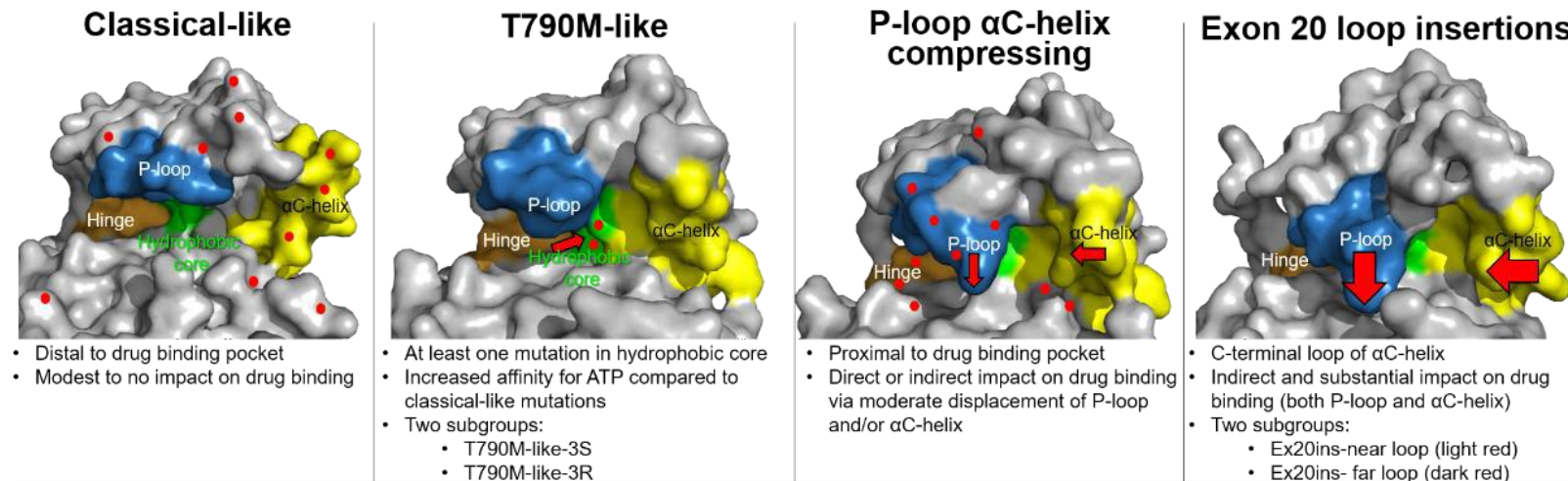


De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro:

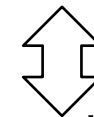
- **Honorários Recebidos por Aulas Médicas:** Bayer, BMS, MSD, AstraZeneca, Merck, Lilly, J&J, Takeda, Daiichi
- **Apoio para participação de congressos/eventos de educação médica:** AstraZeneca, Lilly, J&J, Daiichi
- **Participação em Advisory Board:** MSD, BMS, Lilly, AstraZeneca, Takeda.
- **Research involvement:** Roche, Sanofi, BMS, Lilly, Daiichi, Abbvie

EGFR kinase domain mutations are heterogenous

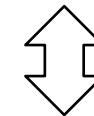
Function of the mutations are determined by resulted structure change,
not by the location on DNA sequence



Mutation resulted structural change



Function



Drug sensitivity

Representative Mutations							
		T790M-3S	T790M-3R	Primary	Acquired	Ex20ins-NL	Ex20ins-FL
L858R	K754E	Classical/T790M	Ex19del/T790M/L792H	G719X	C797S	S768dupSVD	H773insNPH
Exon 19 deletions	T725M	G719X/T790M	L858R/T790M/L718X	S768I	L792H	A767dupASV	H773dupH
S720P	L833F/V	L747_K745delinsATSPE	Classical/T790M/C797S	L747P/S	G724S	D770insNPG	V774insAV
L861Q/R	A763insFQEA	S768I/T790M		E709_T710del insD	L718X	D770del insGY	V774insPR
S811F	A763insLQEA			V769L	T854I		
Drug Sensitivity/Selectivity							
		T790M-3S	T790M-3R			Ex20ins-NL	Ex20ins-FL
		Third-generation	PKCi ALKi	Second-generation		Ex20ins-specific Second-generation	Ex20ins-specific
		PKCi ALKi	Third-generation Second-generation First-generation	First-generation Ex20ins-specific		Third-generation First-generation	Second-generation Third-generation First-generation
		Second-generation First-generation	First-generation	Third-generation			



Third-generation
Second-generation
First-generation
Exon20ins-specific

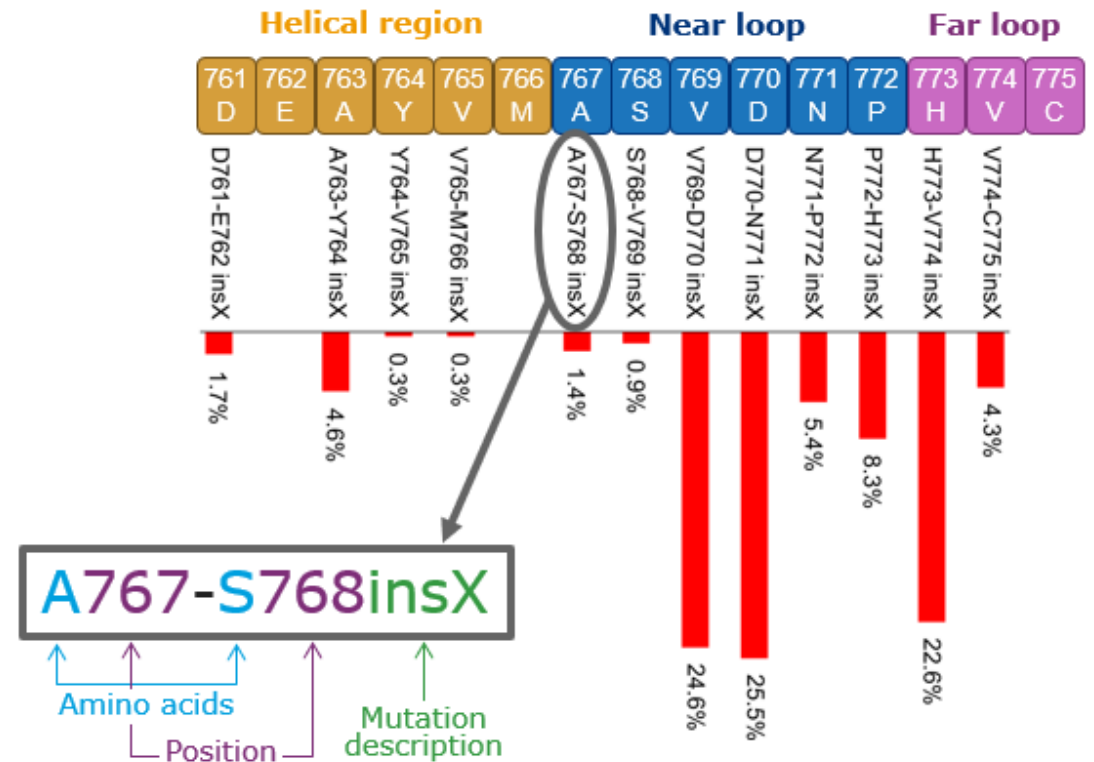
Biologia da mutação ex20ins do EGFR

- Ex20ins são inserções ou duplicações na matriz de leitura (*in-frame**)¹
- A maioria das inserções compreende de 3 a 21 pares de bases de nucleotídeos (1-7 aminoácidos)¹
- A localização dessas inserções pode influenciar a cinética de ligação a fármacos e ao ATP¹

Outras mutações no éxon 20¹

- A substituição T790M é uma mutação de resistência (não de inserção) que ocorre em uma área diferente do éxon 20

% of Total EGFR Ex20ins Mutations (n=349)



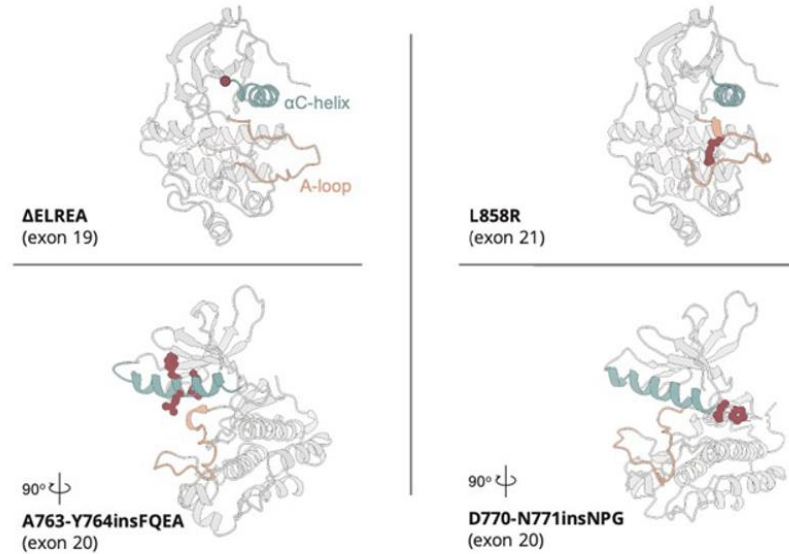
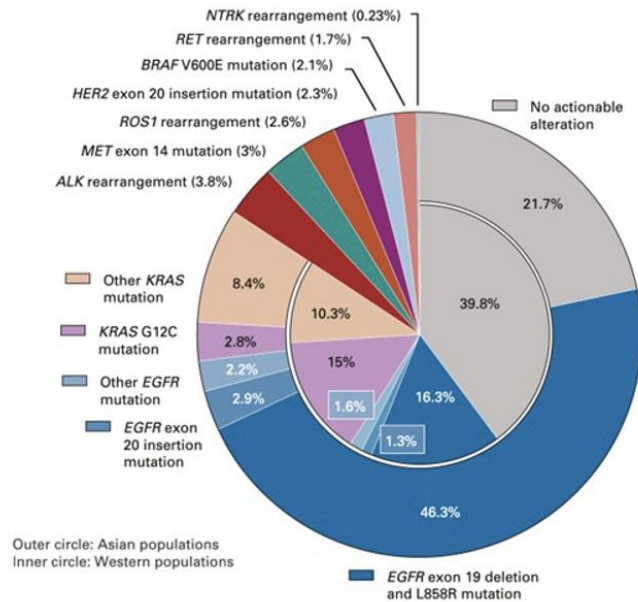
Adaptado de: Vyse S, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:5.

*Em mutações na matriz de leitura (*in-frame*), o número de pares de bases inseridos/deletados é um múltiplo de 3; portanto, não causa uma mudança na matriz de leitura (*reading frame shift*), a sequência normal da proteína é retomada após o local da mutação).

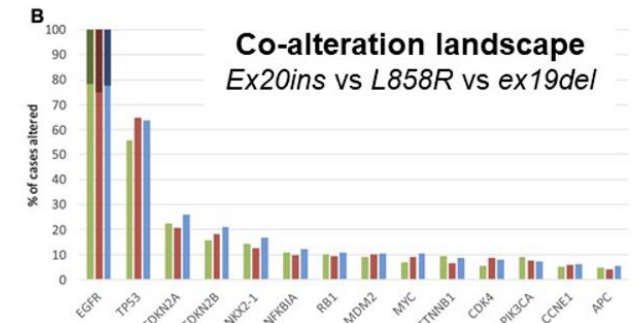
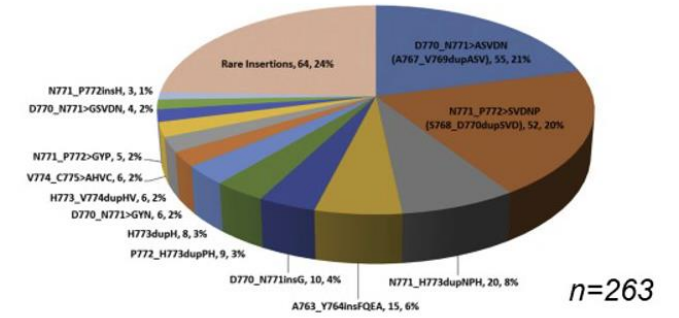
ATP: trifosfato de adenosina; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; ex20ins: mutação de inserção no éxon 20; TKI: inibidores da tirosina quinase.

1. Vyse S, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:5.

Biologia da mutação ex20ins do EGFR



Mutational spectra EGFR Exon 20ins



**EGFR Exon 20 ins 1.3%-2.9%¹
5-12% of EGFR mutated cases^{2,3}**

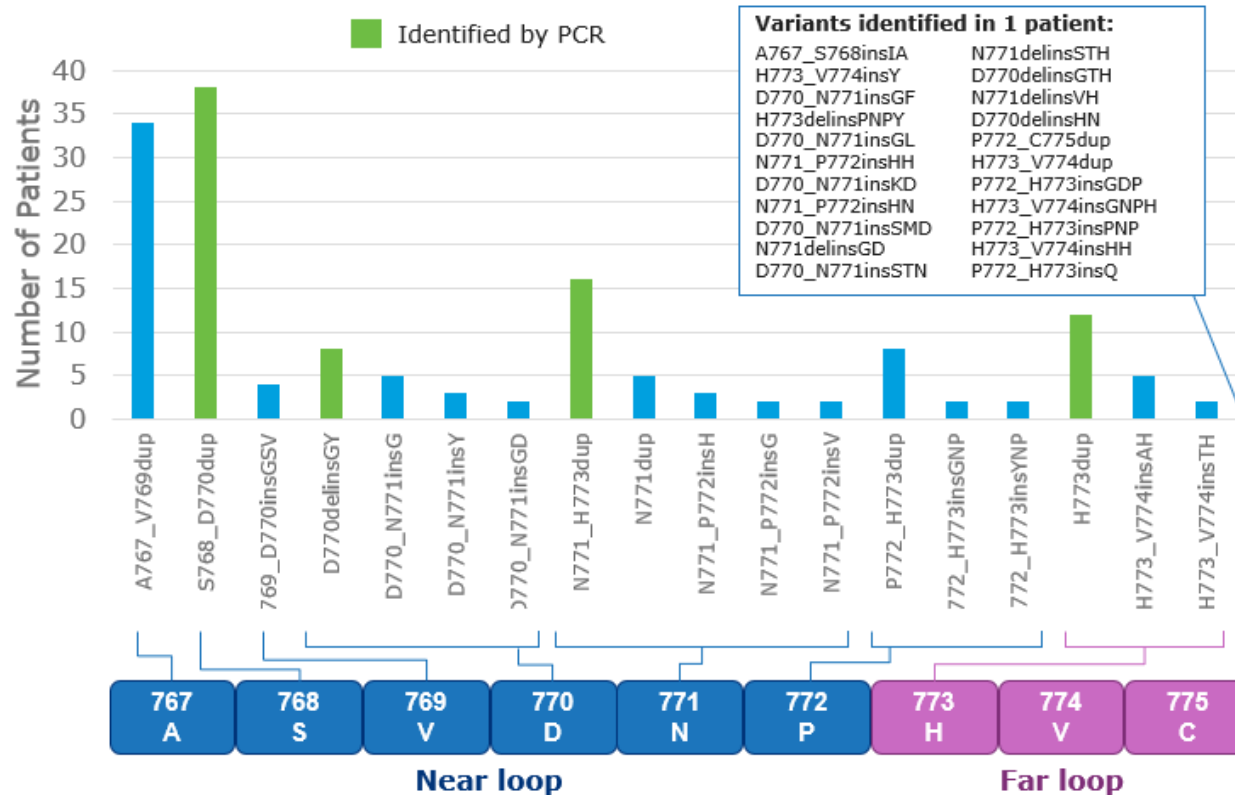
**Crystal structures of majority of
EGFR exon 20ins remain unresolved⁴**
(α-C-helix position, dimerization interface, etc)

**Diverse factors that can
contribute to “druggability”⁵**
(specific exon20 mutation, co-alterations)

Diagnóstico ex20ins do EGFR

Subdiagnóstico de variantes de mutação de inserção no éxon 20 do EGFR: Estimativas de conjuntos de dados do mundo real baseados em NGS

Variantes das exon20ins identificadas no GENIE

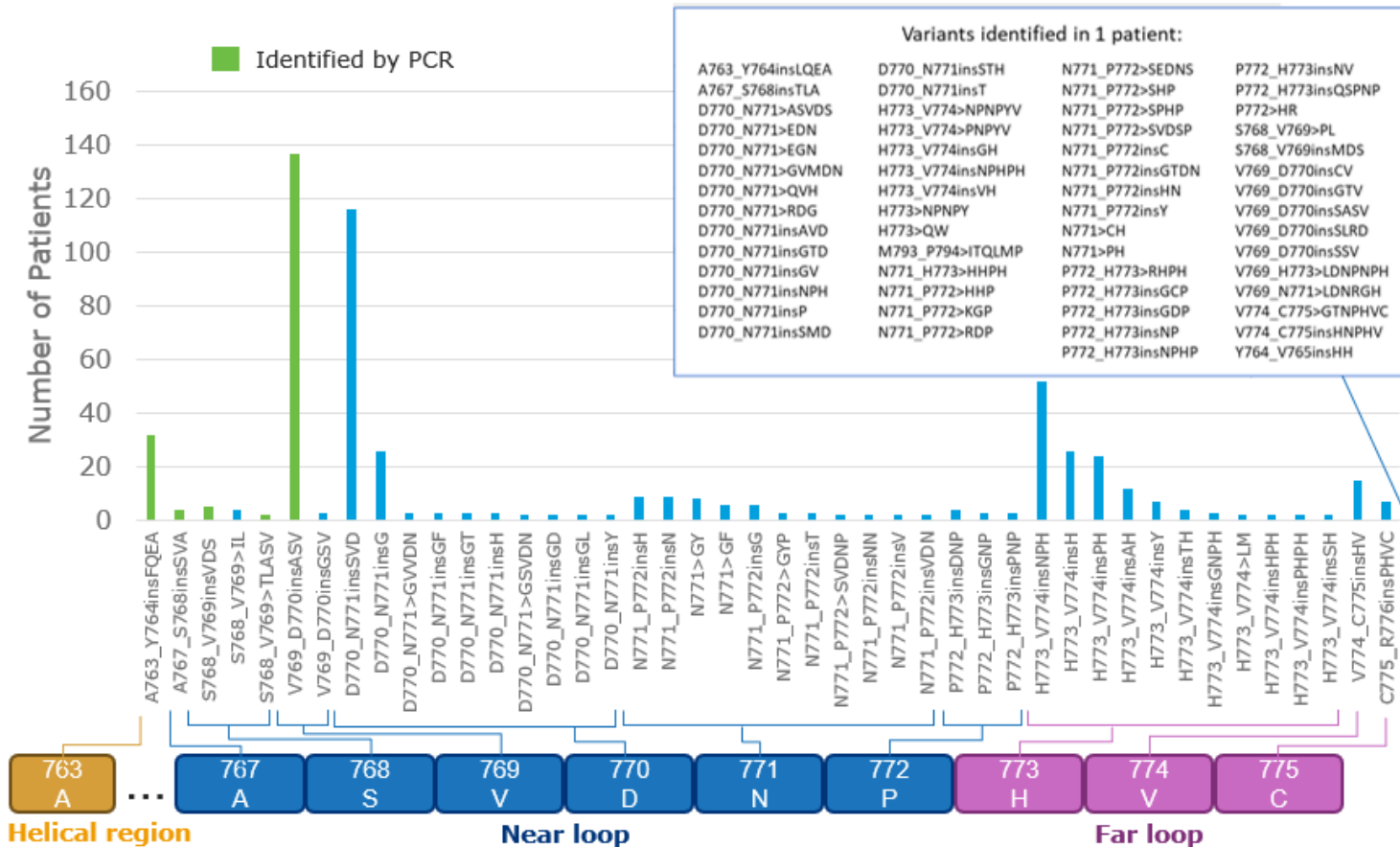


- 40 variantes únicas de exon20ins identificadas no banco de dados GENIE
- Das 9 variantes mais comuns (≥ 5 pacientes), apenas 4 teriam sido identificadas por testes de PCR
- Pacientes com exon20ins detectadas por:
 - PCR= 89
 - NGS= 175
 - PCR não identifica **49,1%** dos casos identificadas por NGS

Diagnóstico ex20ins do EGFR

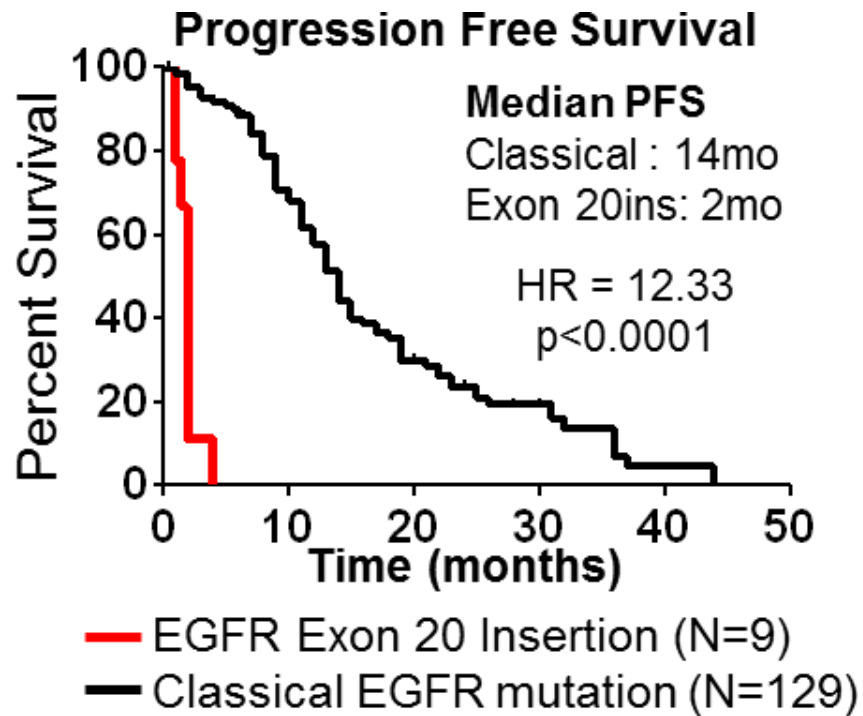
Subdiagnóstico de variantes de mutação de inserção no éxon 20 do EGFR: Estimativas de conjuntos de dados do mundo real baseados em NGS

Variantes de exon20ins identificadas no Foundation Insights

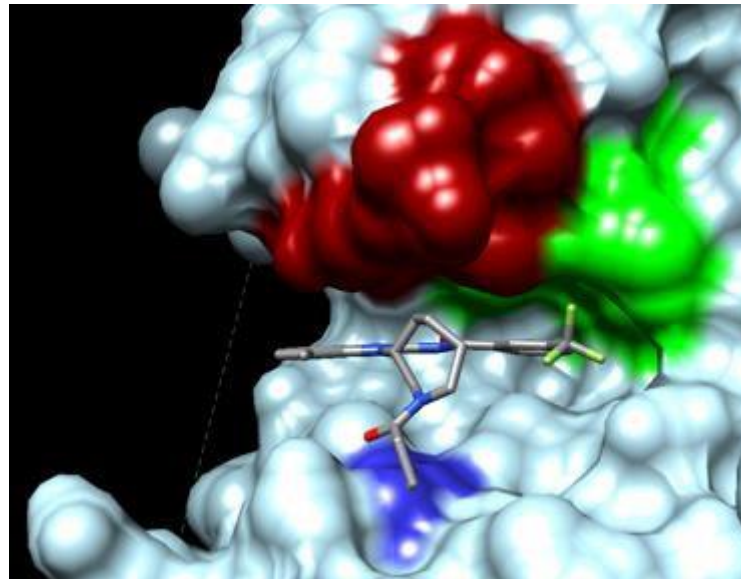


- 102 variantes únicas de exon20ins identificadas no banco de dados do Foundation Insights
- Das 17 variantes mais comuns (≥ 5 pacientes), apenas 4 teriam sido identificadas por testes de PCR
- Pacientes com exon20ins detectadas por:
 - PCR= 305
 - NGS= 627
 - PCR não identifica **51,4%** dos casos identificadas por NGS

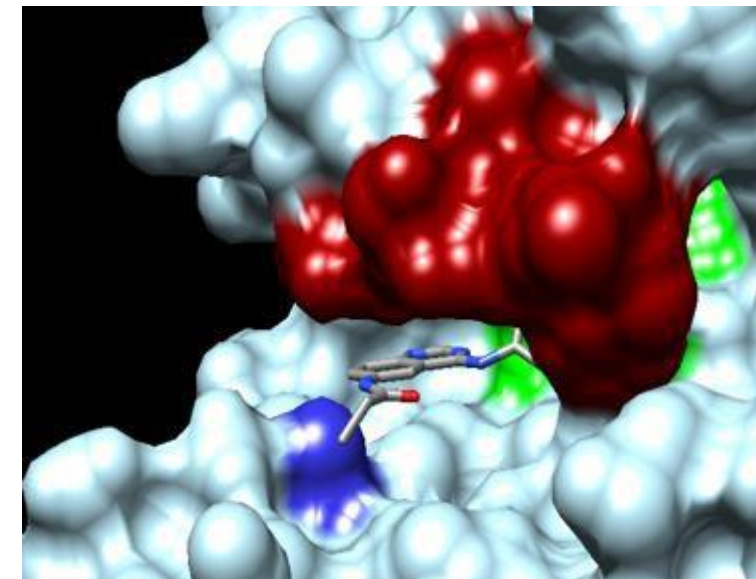
Tratamento ex20ins do EGFR



EGFR L858R T790M
Osimertinib



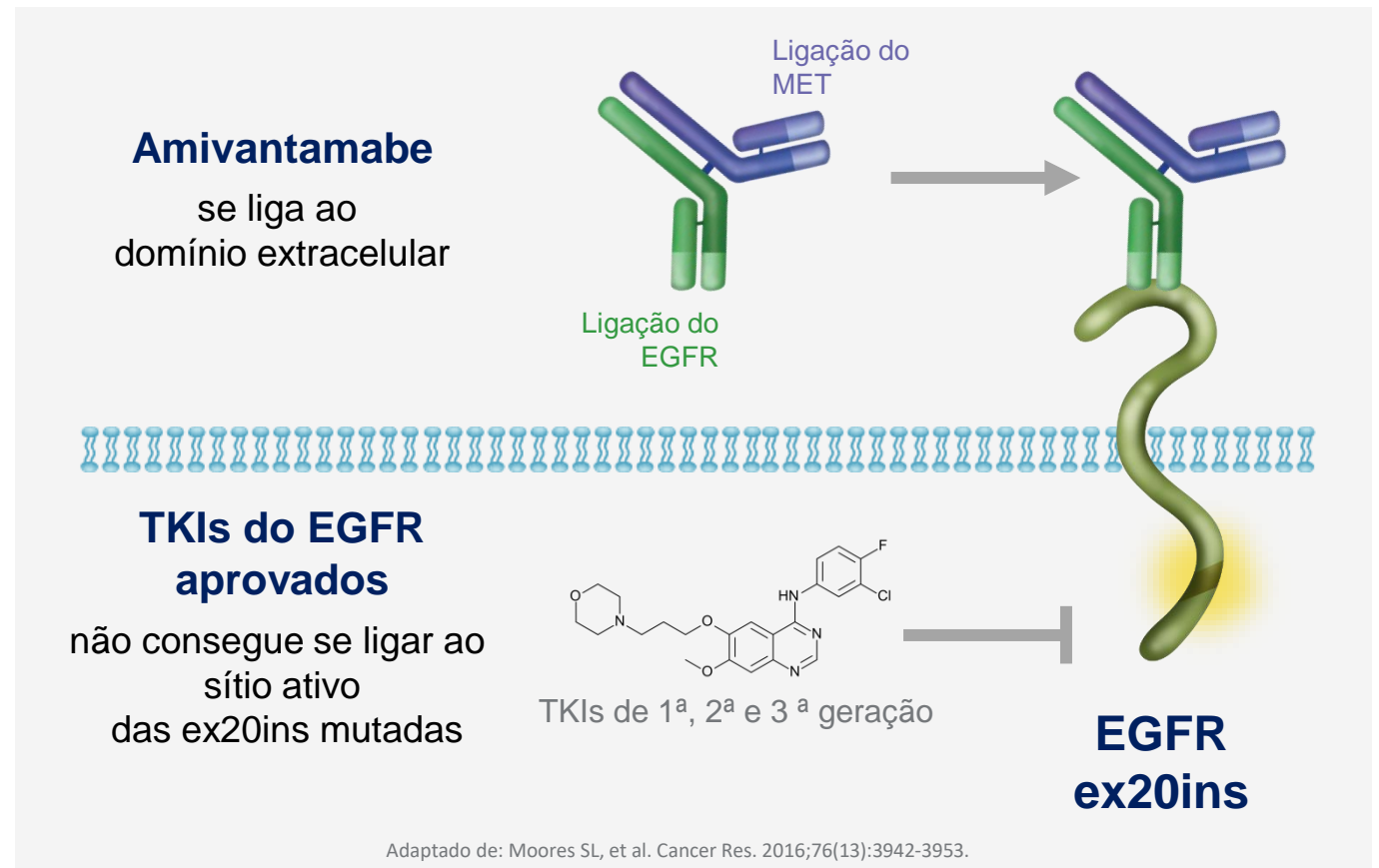
EGFR 770insNPG
Poziotinib



O amivantamabe (JNJ-61186372) foi desenvolvido para bloquear tanto o EGFR quanto o MET^{1-3*}

O amivantamabe demonstrou ter 3 mecanismos de ação:³

- Ativação do sistema imune
- Degradação do receptor
- Inibição da ligação do ligante



EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; EGFRm, EGFR mutado; ex20ins: mutação de inserção no éxon 20; IgG: imunoglobulina; TKI: inibidores da tirosina quinase.
1. Park K, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR Exon 20 insertion (Exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). Poster presented at: ASCO; 2020. 2. Vijayaraghavan S, et al. Mol Cancer Ther. doi:10.1158/1535-7163.MCT-20-0071. Published online first August 3, 2020. 3. Moores SL, et al. Cancer Res. 2016;76(13):3942-3953.

CHRYSALIS: Fase 1 do amivantamabe em CPNPC com EGFRm¹

Principais objetivos¹

- Parte 1: Estabelecer dose recomendada da fase
- Parte 2: Segurança e eficácia na dose recomendada da fase

Principais critérios de elegibilidade¹

- CPNPC metastático/irressecável
- Falha/inelegível para terapia padrão
- CPNPC avançado (parte 1)
- Doença mensurável (parte 2)
- Mutações/amplificações ativadoras/de resistência do EGFR ou do MET (parte 2)

Parte 1: Escalonamento da dose



DRF2:

1050 mg amivantamabe (<80 kg)
1400 mg amivantamabe (≥80 kg)

Dosagem intravenosa

C1 semanal, C2+ quinzenal



Parte 2: Expansão da dose

Coorte D:
Ex20ins do EGFR

Esquema de dosagem



↑ = Infusão com amivantamabe

Adaptado de: Park K, et al. Reunião Anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica; 29-31 maio 2020; Virtual. Resumo 9512.

*Primeira dose dividida.
CHRYSALIS também é conhecido como 61186372EDI1001.

1L: primeira linha; 3GTKI: inibidor da tirosina quinase de terceira geração; amp: amplificação; C: ciclo; D: dia; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; EGFRm, EGFR mutado; ex20ins: mutação de inserção no éxon 20; MRI: imagem por ressonância magnética; CPNPC: Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células; PK, farmacocinética; DRF2: dose recomendada de fase 2

1. Park K, 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.

Dados demográficos e características basais¹

Característica, n (%)	Eficácia População (n=81)
Histórico de metástases cerebrais	18 (22)
Mediana do número de linhas anteriores (intervalo)	2 (1-7)
Terapia sistêmica anterior	81 (100)
Quimioterapia à base de platina	81 (100)
Imunoterapia	37 (46)
TKIs do EGFR	20 (25)
TKI de 1ª geração	7 (9)
TKI de 2ª geração	6 (7)
TKI de 3ª geração	6 (7)
Poziotinibe	1 (1)

Adaptado de: Park K. et al. J Clin Oncol. 2021.

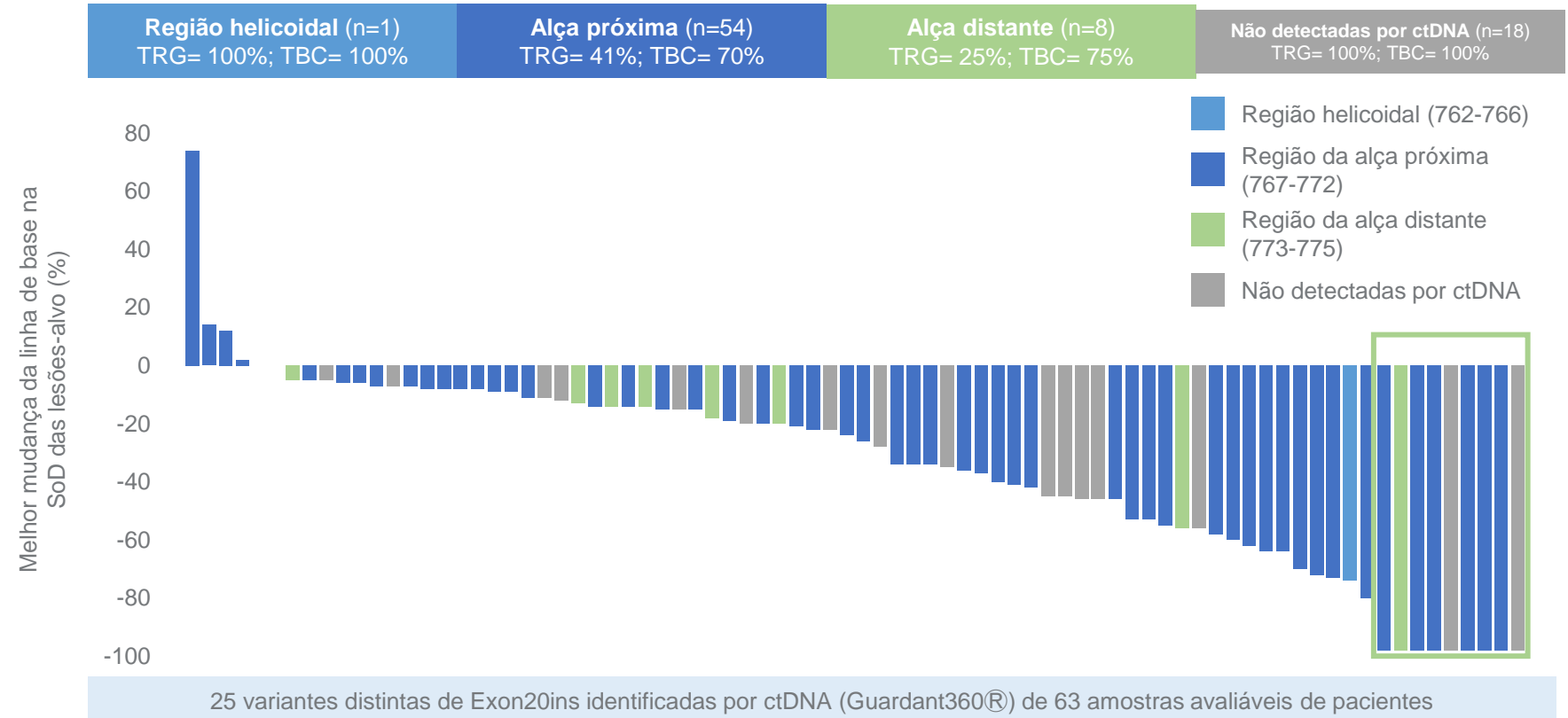
EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; gen: geração; TKI: inibidor da tirosina quinase.

1. Park K. 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.

Taxa de resposta global por região de inserção no éxon 20 (detectada por ctDNA)¹

- O amivantamabe funciona em qualquer região dentro do éxon ao qual está ligado
- É possível ver que alguns pacientes apresentaram resposta completa

1050mg (1400 mg, >80kg)	N=81 ¹
Confirmed ORR (BICR)	40%
mDOR	11.1 months
mPFS	8.3 months
mOS	22.8 months



Adaptado de Sabari, JK. et al. IASLC WCLC 2020 Oral Presentation #3031

^aUm paciente da população de eficácia interrompeu o tratamento antes de qualquer avaliação da doença e não foi incluído no gráfico. NGS, sequenciamento de última geração; SoD, soma dos diâmetros, TBC: taxa de benefício clínico

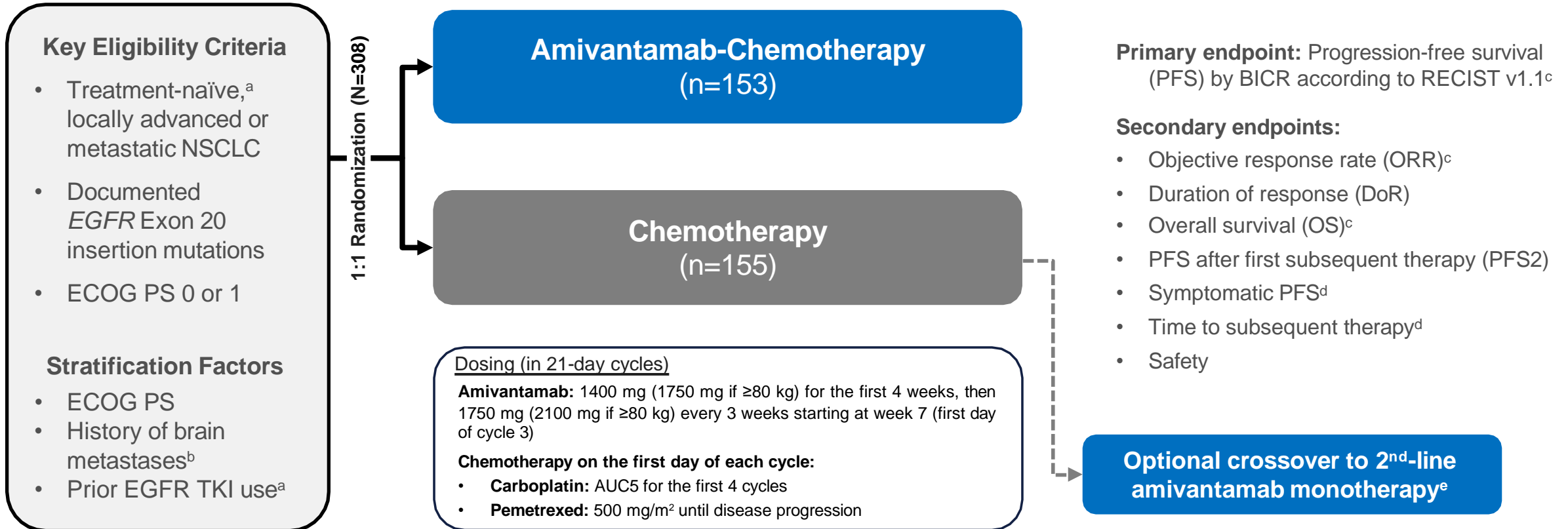
1. Sabari JK et al. Apresentação na Conferência Mundial sobre Câncer de Pulmão de 2020 da Associação Internacional para o Estudo do Câncer de Pulmão. 28-31 de janeiro de 2021; Virtual. Resumo 3031.

Reações Adversas	Amivantamabe (n=129)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos		
Rash ^a	84	3,9
Prurido	18	0
Pele seca	14	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Reação relacionada à infusão	64	3,1
Fadiga ^b	33	2,3
Edema ^c	27	0,8
Pirexia	13	0
Infecções e Infestações		
Paroníquia	50	3,1
Pneumonia ^d	10	0,8
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		
Dor musculoesquelética ^e	47	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Dispnea ^f	37	2,3
Tosse ^g	25	0
Distúrbios gastrointestinais		
Náusea	36	0
Estomatite ^h	26	0,8
Constipação	23	0
Vômito	22	0
Diarreia	16	3,1
Dor abdominal ⁱ	11	0,8
Distúrbios vasculares		
Hemorragia ^j	19	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Diminuição do apetite	15	0
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica ^k	13	0
Tontura	12	0,8
Dor de cabeça ^l	10	0,8

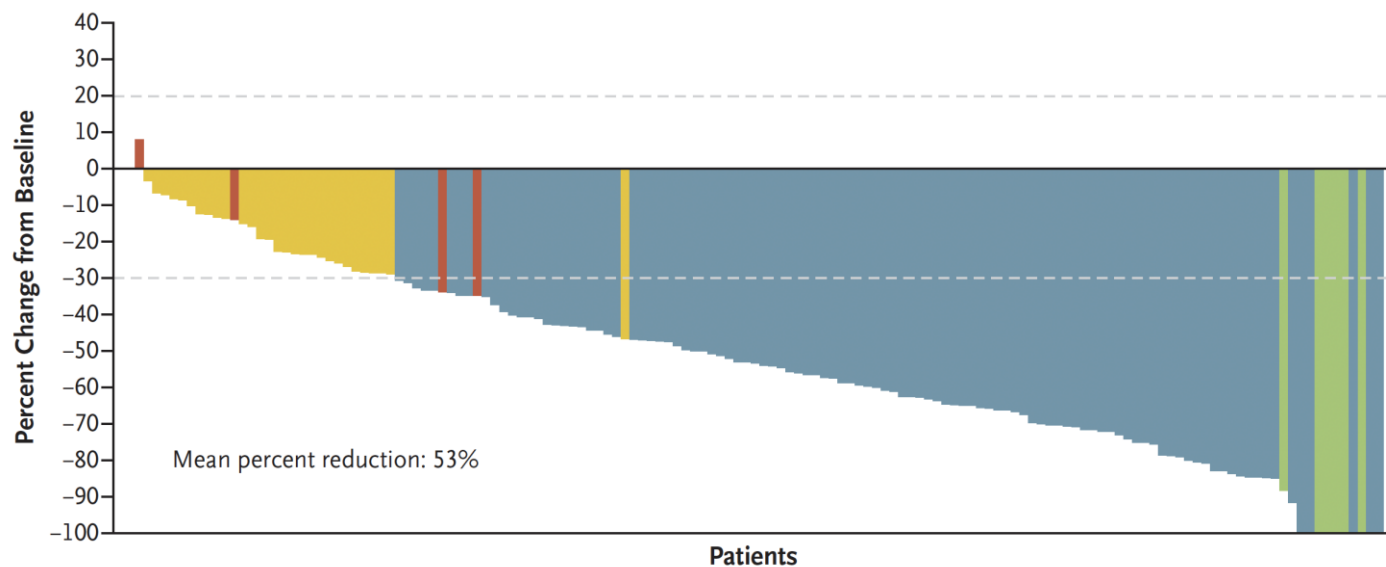
A descontinuação permanente de amivantamabe devido à uma reação adversa ocorreu em 11% dos pacientes.¹

- Reações adversas fatais ocorreram em pacientes (1,5%) devido a pneumonia e 1 paciente (0,8%) devido a morte súbita¹
- As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea (rash), RRI*, paroníquia, dor musculoesquelética, dispneia, náusea, fadiga, edema, estomatite, tosse, constipação, vômitos e prurido¹

PAPILLON: Phase 3 Study Design

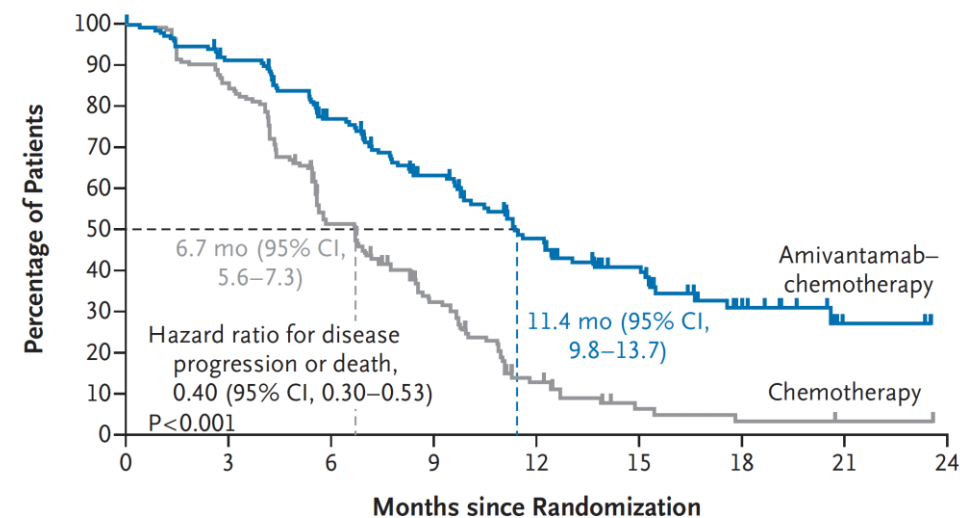


Amivantamabe + Quimioterapia



	Ami-chemo	Chemo	HR
Confirmed ORR	73%	47%	
mDOR	9.7 mo	4.4 mo	
mPFS	11.4 mo	6.7 mo	0.4
mPFS2	NE	17.2 mo	0.5
mOS	NE	24.4 mo	0.7

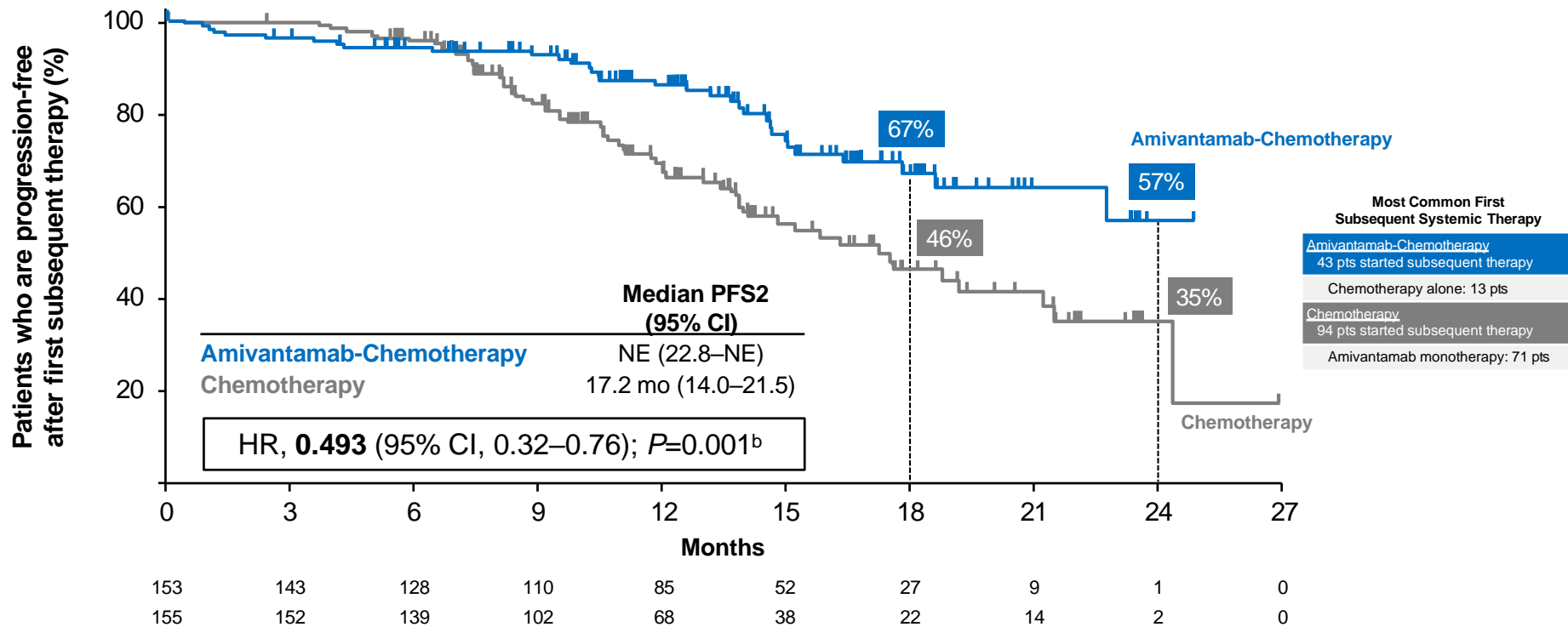
A Progression-free Survival, Blinded Independent Central Review



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Amivantamab-chemotherapy	153	135	105	74	50	33	15	3	0
Chemotherapy	155	131	74	41	14	4	2	1	0

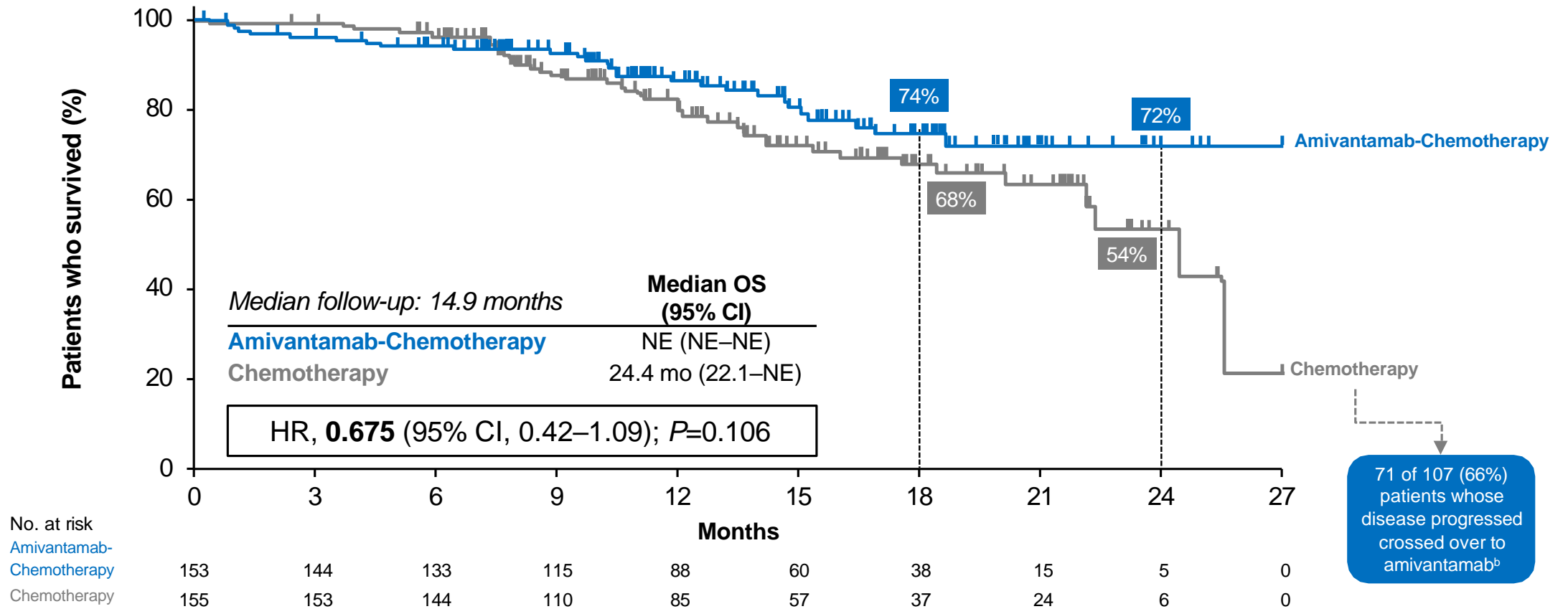
PFS2: PFS After First Subsequent Therapy

Amivantamab-chemotherapy reduced risk of 2nd progression or death by over 50%



Interim Overall Survival

Amivantamab-chemotherapy shows trend in reducing risk of death by over 30%



Most common AEs of any cause by preferred term (≥20%), n (%)	Amivantamab-Chemotherapy (n=151)		Chemotherapy (n=155)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Associated with EGFR inhibition				
Paronychia	85 (56)	10 (7)	0	0
Rash	81 (54)	17 (11)	12 (8)	0
Dermatitis acneiform	47 (31)	6 (4)	5 (3)	0
Stomatitis	38 (25)	2 (1)	9 (6)	0
Diarrhea	31 (21)	5 (3)	20 (13)	2 (1)
Associated with MET inhibition				
Hypoalbuminemia	62 (41)	6 (4)	15 (10)	0
Peripheral edema	45 (30)	2 (1)	16 (10)	0
Other				
Neutropenia	89 (59)	50 (33)	70 (45)	35 (23)
Anemia	76 (50)	16 (11)	85 (55)	19 (12)
Infusion-related reaction	63 (42)	2 (1)	2 (1)	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)
Alanine aminotransferase increased	50 (33)	6 (4)	56 (36)	2 (1)
Aspartate aminotransferase increased	47 (31)	1 (1)	51 (33)	1 (1)
COVID-19	36 (24)	3 (2)	21 (14)	1 (1)
Hypokalemia	32 (21)	13 (9)	13 (8)	2 (1)
Vomiting	32 (21)	5 (3)	29 (19)	1 (1)

- EGFR- and MET-related AEs were increased with amivantamab-chemotherapy, primarily grade 1-2
- Chemotherapy-associated hematologic and GI toxicities were comparable except for neutropenia
- Neutropenia was transient; majority of events were not serious, with low rates of discontinuations
- Pneumonitis was reported in 4 (3%) patients in the amivantamab-chemotherapy arm

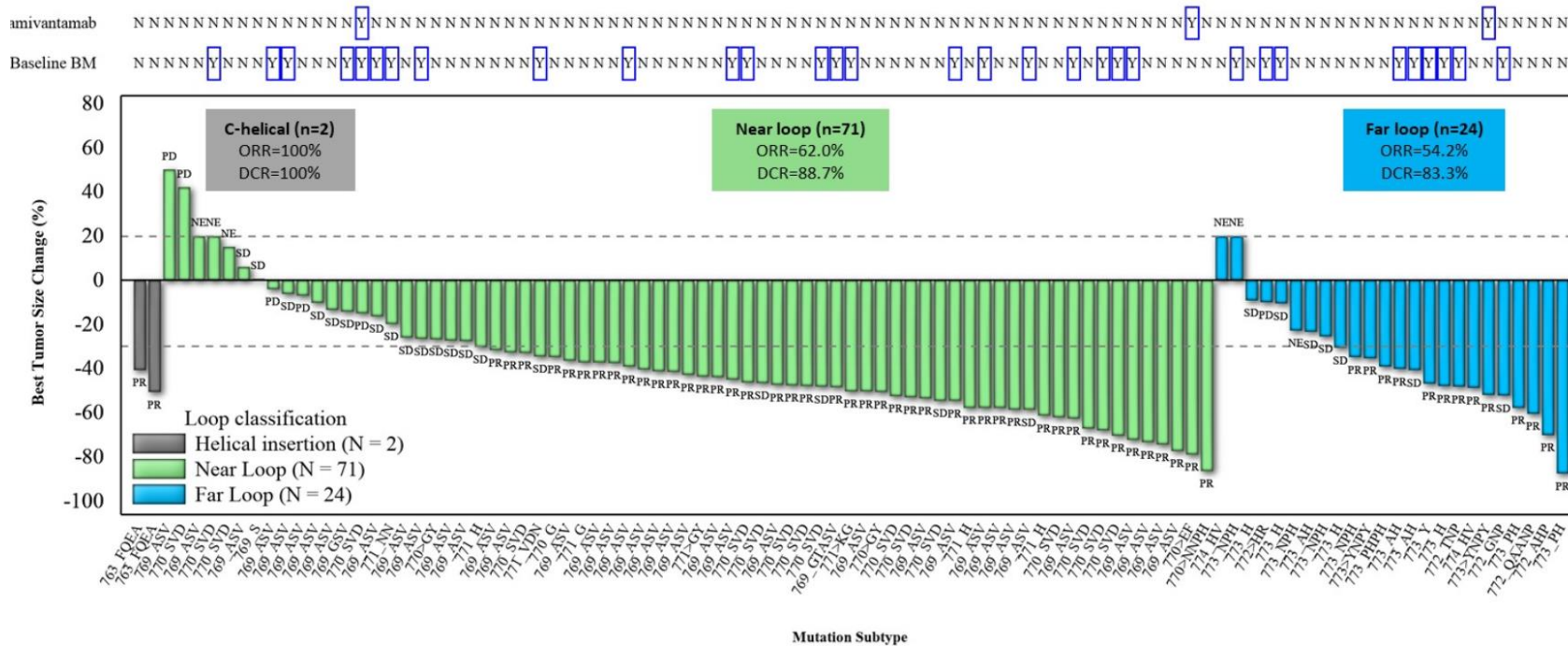
FDA approves amivantamab-vmjw for EGFR exon 20 insertion-mutated non-small cell lung cancer indications

[f Share](#) [X Post](#) [in LinkedIn](#) [✉ Email](#) [🖨 Print](#)



On March 1, 2024, the Food and Drug Administration approved amivantamab-vmjw (Rybrevant, Janssen Biotech, Inc.) with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations, as detected by an FDA-approved test.

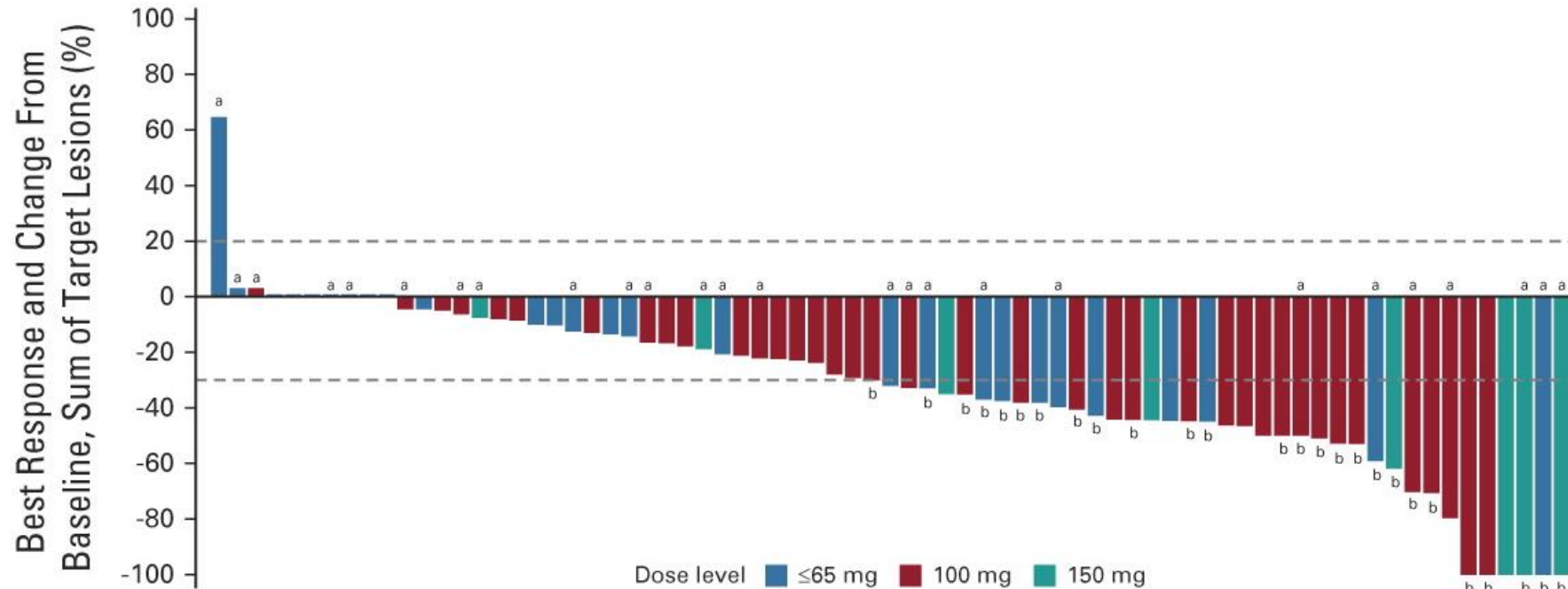
Sunvozertinib (DZD9008, WU-KONG6)



Adverse Event	Any Grade	Grade ≥ 3
Diarrhea	67%	8%
CPK increase	58%	17%
Rash	54%	1%
Anemia	49%	6%
Paronychia	33%	2%

Population Characteristics	
Baseline brain mets	32%
Prior EGFR TKI	26%
Prior EGFR e20ins treatment	3%

Zipalertinib (CLN-081)



N=73 (100mg bid, N=39)	
Confirmed ORR (BICR)	38.4% (41%, 100mg bid)

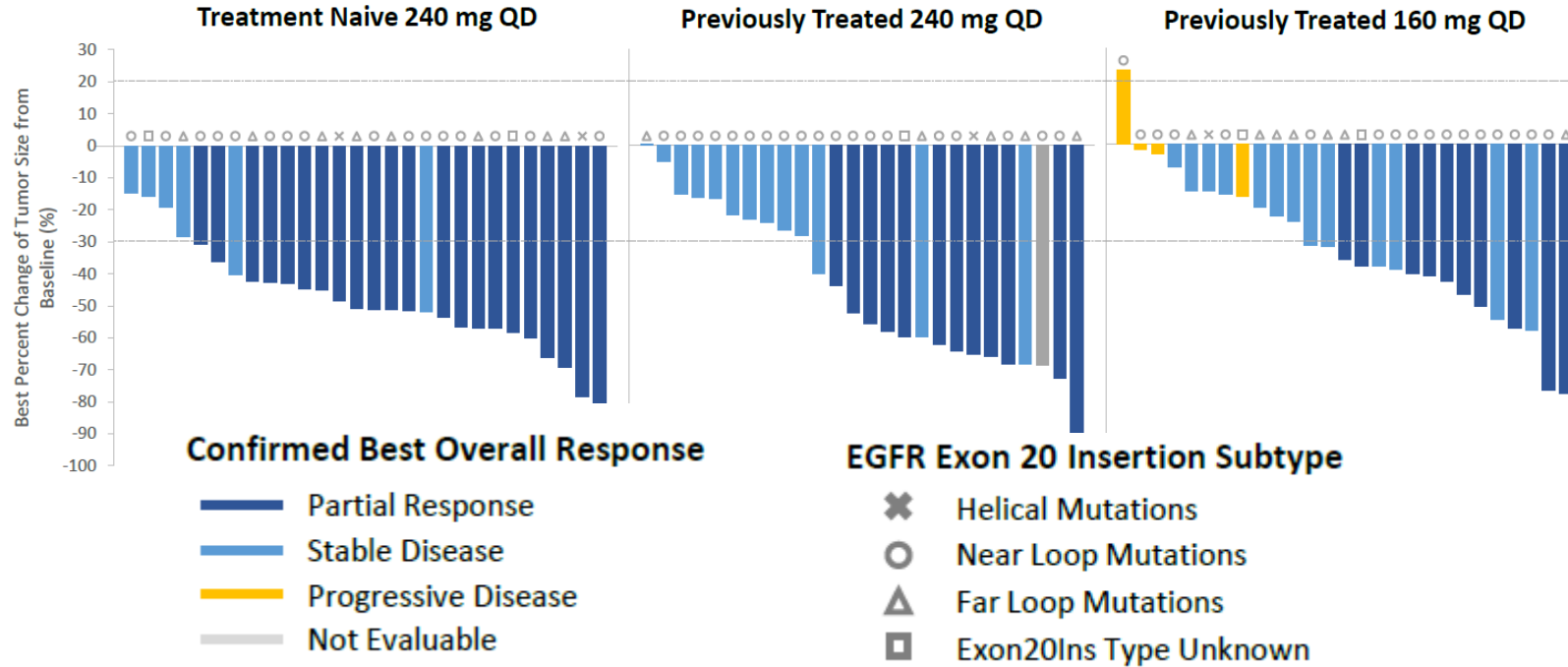
Adverse Event	Any Grade	Grade ≥ 3
Diarrhea	30%	3%
Rash	80%	1%
Paronychia	32%	0%

Population Characteristics	
Baseline brain mets	38%
Prior EGFR TKI	36%
Prior EGFR e20ins treatment	4%

Yu HA, et al., ASCO 2022, Abstract 9007
Piotrowska et al, JCO 2023

Frontline RCT: REZILIENT3 (NCT05973773)

Furmonertinib (FAVOUR)

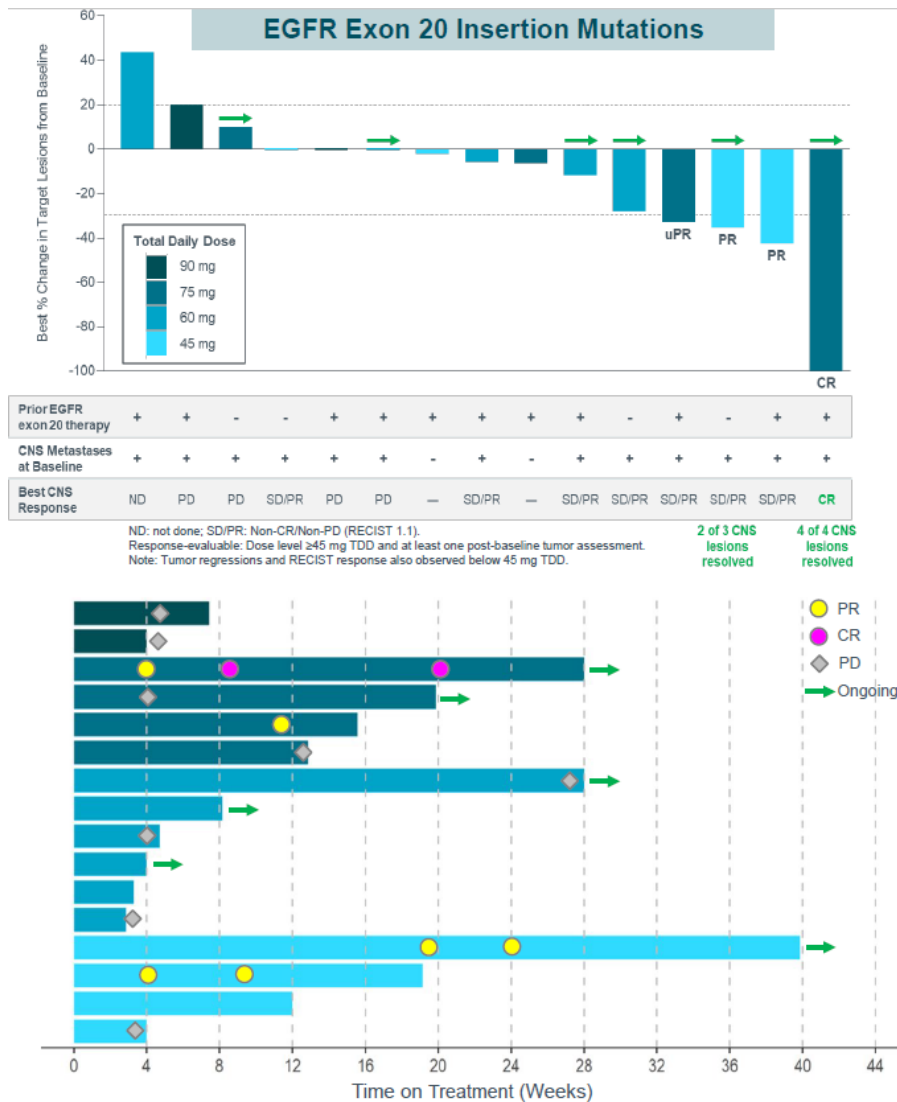


Population Characteristics	240/160mg
Baseline brain mets	29/39%
Prior EGFR TKI or e20ins	7%/14%

	Tx-naïve 240mg N=30	Pretreated 240mg N=30	Pretreated 160mg N=30
Confirmed ORR	78.6%	46.2%	38.5%
mDOR	15.2 months	13.1 months	9.7 months

Adverse Event	Tx-naïve 240mg N=30	Pretreated 240mg N=30	Pretreated 160mg N=30
Diarrhea (Gr3+)	73% (0%)	86% (0%)	32% (7%)
Anemia (Gr3+)	43% (0%)	25% (4%)	14% (4%)
AST (Gr3+)	27% (0%)	25% (0%)	36% (0%)

Frontline RCT: FURVENT/FURMO-004 (NCT05607550)



- CNS responses seen, including CR in patient with prior amivantamab
- Dose escalation ongoing

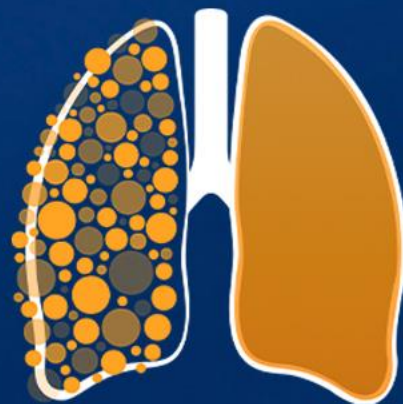
Population Characteristics	
Baseline brain mets	86%
Prior EGFR agent (any)	86%
Prior EGFR e20ins treatment	81%

N=21	
ORR, all dose levels	25%
ORR, 75mg dose	33%

Adverse Event	Any grade	Grade ≥ 3
Diarrhea	40%	6%
Rash	54%	0%
Stomatitis	30%	2%

Dose discontinuation: 4%

- Ex20ins do EGFR são um **subtipo único** de CPNPC, representando aproximadamente **2% dos CPNPC**
- É essencial **testar corretamente**, reconhecer e identificar esses pacientes (esforços educacionais serão necessários para garantir **testes e tratamento apropriados**)
- Em **2L**, o **amivantamabe** mostra **eficácia robusta** com uma TR de 40% e mDoR de 11,1 meses
 - **um perfil de segurança tolerável** e consistente com a inibição das vias do EGFR e do MET
 - eventos adversos relacionados ao tratamento foram principalmente de grau 1-2 (16% grau > 3)
- **Amivantamabe + quimioterapia de 1L: novo padrão de tratamento em 1L**
 - melhorou significativamente a **sobrevida livre de progressão** em comparação com Qt em CPNPC
 - **TR** significativamente **maior** e **mDoR** mais longa
 - **Baixas taxas de descontinuações** relacionadas ao tratamento com amivantamabe (7%)
- Ainda há um espaço significativo para melhoria no cuidado de pacientes com inserções do éxon 20 do EGFR e novos TKIs estão sendo estudados



12º SIMPÓSIO
INTERNACIONAL DE

CÂNCER DE PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

