

Amivantamabo ir lazertinibo derinys – pirmos eilės terapija pažengusiam, EGFR geno mutacijomis pasižyminčiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti

COMBINATION OF AMIVANTAMAB AND LAZERTINIB FOR FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED EGFR-MUTATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Taikinių terapija tirozinkinazės inhibitoriais (TKI) reikšmingai pagerino nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergančių pacientų, kuriems nustatyta aktyvinanti epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) geno mutacija, išgyvenamumą bei gyvenimo kokybę. Vis dėlto dažnu atveju pacientams, gydomiems TKI, pasireiškia su antrinėmis EGFR mutacijomis arba MET amplifikacija susijęs atsparumas gydymui. Amivantamabas kartu su lazertinibu parodė kliniškai reikšmingą ir ilgalaikį priešnavikinį poveikį pacientams, sergantiems EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, epidermio augimo faktoriaus receptoriaus, amivantamabas, lazertinibas, bendrasis išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo.

Summary. Targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has significantly improved survival and quality of life in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring activating epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations. However, in many cases, patients treated with TKI develop resistance to treatment associated with secondary EGFR mutations or MET amplification. The combination of amivantamab and lazertinib has demonstrated clinically meaningful and durable antitumor activity in patients with EGFR-mutated NSCLC.

Keywords: non-small-cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, amivantamab, lazertinib, overall survival, progression-free survival.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1895>

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka viena pagrindinių su vėžiu susijusių mirčių priežasčių visame pasaulyje [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro apie 85 proc. plaučių vėžio atvejų ir pasižymi heterogeniškumu bei mutageninėmis savybėmis [2]. Vienos dažniausiai nustatomų aktyvuojančių mutacijų pacientams, sergantiems pažengusiu nepllokščiųjų ląstelių NSLPV, yra epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) geno mutacijos, nustatomos maždaug 15–50 proc. atvejų [3]. Iš šių EGFR geno mutacijų 85–90 proc. sudaro 19 egzono delecijos arba 21 egzono kodono p.Leu858Arg (L858R) mutacijos [4, 5]. Šiuo metu pacientams, sergantiems pažengusiu NSLPV, kuriam būdinga EGFR geno 19 egzono delecija arba L858R mutacija, kaip pirmos eilės gydymas skiriami trečiosios kartos EGFR tirozinkinazės inhibitoriai (TKI), pvz., osimertinibas. Jo veiksmingumas patvirtintas klinikiniame III fazės FLAURA tyrime [6, 7]. Vis dėlto beveik visiems pacientams ilgainiui pasireiškia atspa-

rumas, kurio mechanizmai susiję su antriniais EGFR signalinio kelio pokyčiais ir MET signalinio kelio aktyvacija. Netgi pusės pacientų atsparumo osimertinibui mechanizmas lieka nenustatytas, todėl parinkti tinkamiausią antros eilės gydymą šiems pacientams yra sudėtinga [8].

Amivantamabas – EGFR–MET bispecifinis antikūnas, pasižymintis imunines ląsteles nukreipiančiu aktyvumu [9]. Jo veikimo mechanizmai yra unikalūs ir apima ligandų blokavimą, receptorių degradaciją bei efektorinių imuninių ląstelių, tokių kaip makrofagai, monocitai ir natūraliosios žudikės, įtraukimą per optimizuotą Fc domeną [10–12]. Amivantamabo ir chemoterapijos derinys tirtas kaip pirmos eilės, o amivantamabo monoterapija – kaip antros eilės gydymas pacientams, kuriems nustatytas NSLPV su EGFR 20 egzono insercija [13]. Taip pat nustatyta, kad amivantamabo ir chemoterapijos derinys, palyginti su vien chemoterapija, reikšmingai pagerina išgyvenamumą be ligos progresavimo pacientams, sergan-

tiems EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV, kai liga progresavo po gydymo trečiosios kartos TKI osimertinibu [14].

Lazertinibas – selektyvus trečiosios kartos EGFR-TKI, prasiskverbiantis į centrinę nervų sistemą (CNS). Jo veiksmingumas įrodytas tiek esant aktyvuojančioms EGFR geno mutacijoms, tiek T790M mutacijai [15, 16]. III fazės LASER301 tyrimo duomenimis, lazertinibas skiriamas kaip pirmos eilės gydymas pacientams, sergantiems EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV, pagerino išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su pirmosios kartos TKI gefitinibu [17, 18].

Taip pat atliktas III fazės tarptautinis atsitiktinių imčių MARIPOSA tyrimas, kuriame vertintas amivantamabo ir lazertinibo derinio veiksmingumas bei saugumas, palyginti su vien osimertinibu, taikant pirmos eilės gydymą pacientams, sergantiems EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV. Trečiojo šio tyrimo grupėje pacientams skirta lazertinibo monoterapija, siekiant įvertinti atskirų komponentų poveikį kompleksinio gydymo veiksmingumui. Be to, atlikti papildomi klinikiniai tyrimai, skirti šio derinio taikymui optimizuoti: PALOMA programoje vertintas poodinio amivantamabo skyrimas, o COCOON tyrime – profilaktinių priemonių poveikis dermatologinių nepageidaujamų reakcijų dažniui.

AMIVANTAMABO IR LAZERTINIBO VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMAS – MARIPOSA KLINIKINIS TYRIMAS

Tyrimo dizainas

Nuo 2020 m. lapkričio iki 2022 m. gegužės į III fazės atsitiktinių imčių MARIPOSA klinikinį tyrimą buvo atrinkti 1 375 pacientai. Iš jų 1 074 atsitiktine tvarka, santykiu 2:2:1, paskirstyti į amivantamabo ir lazertinibo derinio, osimertinibo monoterapijos arba lazertinibo monoterapijos grupes. Tyrimo dizainas pateikiamas 1 pav. [19].

Į veną leidžiamas amivantamabas pirmąsias 4 sav., t. y. vieną ciklą, buvo skiriamas kas savaitę po 1 050 mg arba 1 400 mg pacientams, kurių kūno svoris viršijo 80 kg. Pirmoji infuzija padalyta į dvi dienas: 350 mg skirta pirmo ciklo pirmą dieną, o likusi dozė – pirmo ciklo antrą dieną. Nuo antro ciklo ta pati amivantamabo dozė skirta kas 2 sav. Osimertinibas (80 mg) ir lazertinibas (240 mg) vartoti per burną kasdien. Aklo tyrimo dizaino taikymas amivantamabo ir lazertinibo grupėje nebuvo įmanomas dėl skirtingų vaistų skyrimo būdų (intraveninio ir geriamojo) [19].

Radiologinis ligos vertinimas buvo atliekamas per 28 d. iki atsitiktinės atrankos

vizito (pradinis įvertinimas), vėliau – kas 8 sav. (± 1 sav.) pirmuosius 30 mėn., o po to – kas 12 sav. (± 1 sav.) iki ligos progresavimo. Visi vertinimai atlikti taikant aklą nepriklausomą centrinę peržiūrą pagal RECIST 1.1 kriterijus. Pradinio įvertinimo metu taip pat atlikta galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) arba kompiuterinė tomografija (KT), jei MRT buvo kontraindikuotinas. Nustačius metastazes galvos smegenyse, radiologinis vertinimas kartotas kas 8 sav. (± 1 sav.) pirmuosius 30 mėn., vėliau – kas 12 sav. (± 1 sav.) iki ligos progresavimo. Jei pradinio įvertinimo metu metastazių galvos smegenyse nenustatyta, radiologinis vertinimas kartotas kas 24 sav. (± 1 sav.) iki ligos progresavimo [19].

Rezultatai

Iš viso 1 062 pacientai gavo bent vieną tiriamojo gydymo dozę. Pradinės pacientų charakteristikos grupėse buvo panašios [19].

Kai stebėsenos mediana siekė 22 mėn., gydymo trukmės mediana – 18,5 mėn. (intervalas – 0,2–31,4 mėn.) amivantamabo ir lazertinibo grupėje, 18 mėn. (intervalas – 0,2–32,7 mėn.) osimertinibo grupėje. Duomenų užfiksavimo metu gydymą tęsė atitinkamai 55 proc. ir 50 proc. pacientų. Dažniausios gydymo nutraukimo priežastys amivantamabo ir lazertinibo derinio grupėje, palyginti su osimertinibo monoterapija, buvo ligos progresavimas (atitinkamai – 20 proc. ir 36 proc.) ir nepageidaujamos reakcijos (atitinkamai – 20 proc. ir 12 proc.). Tarp pacientų, kuriems liga progresavo ir gydymas buvo nutrauktas, kitos eilės gydymas pradėtas 67 proc. pacientų amivantamabo ir lazertinibo grupėje bei 73 proc. pacientų osimertinibo grupėje [19].

Pirmos eilės gydymas amivantamabo ir lazertinibo deriniu bendroje populiacijoje ligos progresavimo arba

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai

- Lokaliai išplitęs arba metastazavęs NSLPV
- Anksčiau negydyta pažengusi liga
- Patvirtinta EGFR geno mutacija (EGFR geno 19 egzono delecija arba L858R mutacija)
- ECOG 0–1

Stratifikacijos veiksniai

- EGFR geno mutacijos tipas (EGFR geno 19 egzono delecija arba L858R mutacija)
- Azijietiška kilmė (taip arba ne)
- Metastazės galvos smegenyse (nustatyta arba ne)

2:2:1
(n = 1 074)

Osimertinibas

(n = 429; aklas tyrimas)

Amivantamabas ir lazertinibas

(n = 429; atviras tyrimas)

Lazertinibas

(n = 216; aklas tyrimas)

1 pav. MARIPOSA klinikinio tyrimo dizainas

ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus; NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

Farmakoterapija

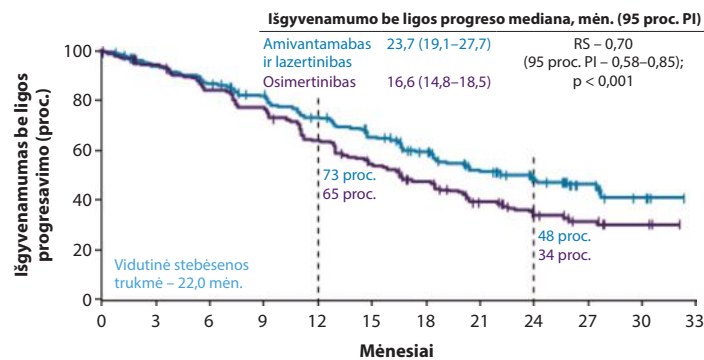
mirties riziką sumažino 30 proc. (2 pav.). Pacientų, kurie buvo gyvi ir kurių liga neprogresavo, dalis po 18 mėn. siekė 60 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 55–64), o po 24 mėn. – 48 proc. (95 proc. PI – 42–54) amivantamabo ir lazertinibo grupėje. Atitinkamai osimertinibo grupėje šie rodikliai siekė 48 proc. (95 proc. PI – 43–53) ir 34 proc. (95 proc. PI – 28–39). Lazertinibo monoterapijos grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 18,5 mėn. (95 proc. PI – 14,8–20,1) [19].

Siekiant parinkti tinkamiausią gydymą konkrečiam pacientui, nuolat ieškoma būdų, kaip atpažinti pacientus, kuriems būdinga didesnė ligos progresavimo rizika. Prie blogesnės ligos prognozės rizikos veiksnių priskiriamos gydymo pradžioje nustatytos metastazės CNS arba kepenyse, kartu nustatyta tumoro baltymo p53 (TP53) geno mutacija ir cirkuliuojančioje naviko deoksiribonukleorūgštyje (ctDNR) aptinkama EGFR geno mutacija. Kompleksinis gydymas ypač svarbus šiems didesnės rizikos pacientams. Amivantamabo ir lazertinibo derinys, skiriamas kaip pirmos eilės gydymas, palyginti su osimertinibu, reikšmingai prailgino išgyvenamumo be ligos progresavimo medianą ir didelės rizikos pogrupiuose (3 pav.) [20].

Galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė parodė, kad amivantamabo ir lazertinibo derinys, palyginti su osimertinibu, buvo susijęs su geresniu bendru išgyvenamumu. Esant 37,8 mėn. stebėsenos medianai, bendrojo išgyvenamumo mediana osimertinibo grupėje siekė 36,7 mėn. (95 proc. PI – 33,4–41,0), amivantamabo ir lazertinibo grupėje ji dar nebuvo pasiekta (95 proc. PI – 42,9–nepasiekta), o tai rodo palankią ilgalaikę tendenciją. Mirties rizika buvo 25 proc. mažesnė derinio grupėje (rizikos santykis (RS) – 0,75; 95 proc. PI – 0,61–0,92; $p < 0,005$). Laikui bėgant bendrojo išgyvenamumo kreivės vis labiau išsiskyrė, rodydamos ilgalaikę gydymo naudą. Prognozuojama, kad šis gydymas gali užtikrinti daugiau nei vienerių metų bendrojo išgyvenamumo medianos pranašumą, palyginti su osimertinibu (4 pav.) [21].

Taip pat stebėta ilgesnio išgyvenamumo be intrakranijinio ligos progresavimo tendencija derinio grupėje (galutinės analizės metu statistinis reikšmingumas nepasiektas, $p = 0,07$) (5 pav.) [21].

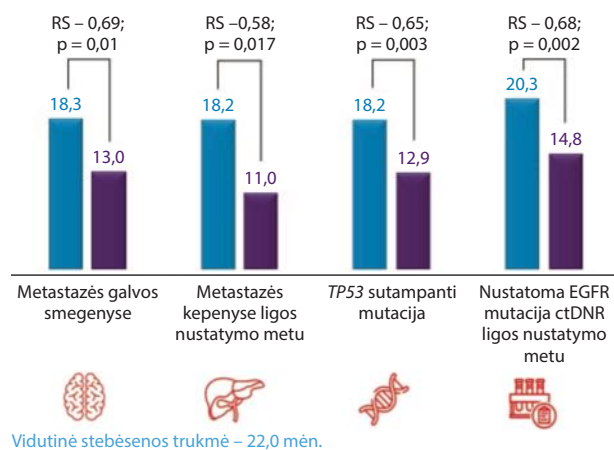
Objektyvaus atsako dažnis buvo panašus abiejose gydymo grupėse: amivantamabo ir lazertinibo grupėje – 86 proc.



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius											
Amivantamabas ir lazertinibas	429	391	357	332	291	244	194	106	60	33	8
Osimertinibas	429	404	358	325	266	205	160	90	48	28	10

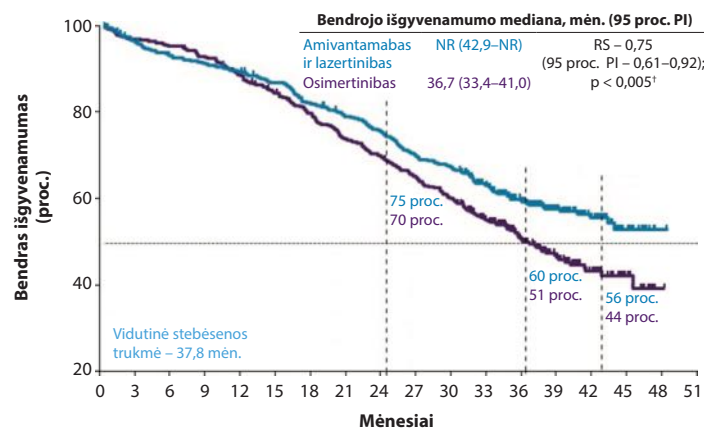
2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo bendrojoje populiacijoje, gydant amivantamabo ir lazertinibo deriniu, palyginti su osimertinibu

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo didelės rizikos pogrupiuose, gydant amivantamabo ir lazertinibo deriniu, palyginti su osimertinibu

ctDNR – cirkuliuojanti naviko deoksiribonukleorūgštis; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus; RS – rizikos santykis; TP53 – tumoro baltymas p53



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius											
Amivantamabas ir lazertinibas	429	404	390	383	375	363	343	328	310	287	277
Osimertinibas	429	416	409	396	374	354	333	311	291	270	251

4 pav. Bendras išgyvenamumas, gydant amivantamabo ir lazertinibo deriniu, palyginti su osimertinibu

NR – nepasiekta (angl. not reached); PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

(95 proc. PI – 83–89), o osimertinibo grupėje – 85 proc. (95 proc. PI – 81–88). Atsako trukmės mediana amivantamabo ir lazertinibo grupėje buvo ilgesnė ir siekė 25,8 mėn. (95 proc. PI – 20,1, nepasiekta), palyginti su osimertinibo grupe – 16,8 mėn. (95 proc. PI – 14,8–18,5) [19].

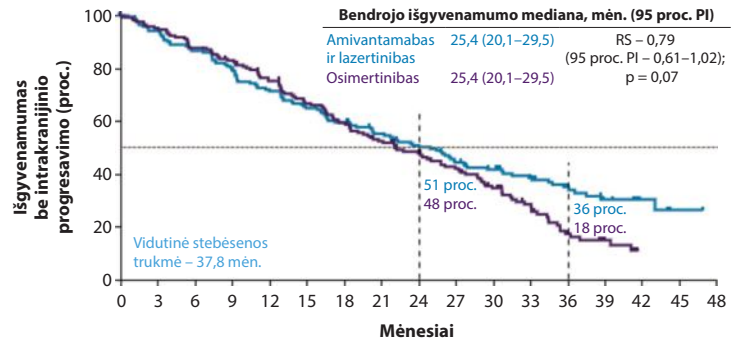
Saugumo analizė

Į saugumo analizę įtrauktas 421 pacientas amivantamabo ir lazertinibo grupėje, 428 – osimertinibo grupėje, 213 – lazertinibo grupėje [19]. Daugumai tyrimo dalyvių pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija (6 pav.) [21].

Pirminės analizės duomenimis, didelė dalis su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų buvo susiję su EGFR ir MET inhibicija. Dauguma jų buvo 1–2 laipsnio. Aukštesnio nei trečio laipsnio nepageidaujamų reakcijos nustatytos 75 proc. pacientų amivantamabo ir lazertinibo grupėje bei 43 proc. osimertinibo grupėje. Tarp aukštesnio nei trečio laipsnio nepageidaujamų reakcijų amivantamabo ir lazertinibo grupę dažniausiai pasitaikė paronichijos ir odos išbėrimai. Sunkių nepageidaujamų reakcijų užfiksuota atitinkamai 49 proc. pacientų amivantamabo ir lazertinibo bei 33 proc. pacientų osimertinibo grupėse [19].

Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 63 proc. pacientų amivantamabo ir lazertinibo grupėje, dažniausiai pirmo ciklo pirmą dieną. Veninės tromboembolinės nepageidaujamų reakcijos (dažniausiai plaučių embolija ir giliųjų venų trombozė) nustatytos 37 proc. šios grupės pacientų ir 9 proc. osimertinibo grupėje (įprastai per pirmuosius 4 mėn.). Pirmo veninio tromboembolinio įvykio metu tik nedidelė dalis pacientų buvo gydomi antikoagulantais: 1 proc. amivantamabo ir lazertinibo grupėje ir nė vienas osimertinibo grupėje [19].

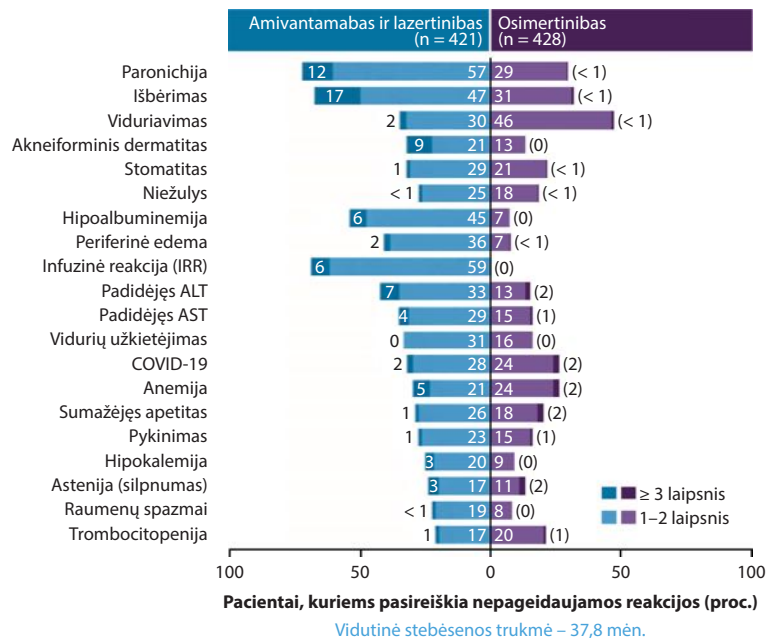
Gydymo korekcijos dėl nepageidaujamų reakcijų buvo dažnesnės amivantamabo ir lazertinibo grupėje nei osimertinibo grupėje: bent vieno vaisto vartojimas laikinai nutrauktas atitinkamai 83 proc. ir 39 proc. pacientų, dozė sumažinta 59 proc. ir 5 proc., gydymas visiškai nutrauktas 35 proc. ir 14 proc. pacientų. Dažniausios nepageidaujamų reakcijos, lėmusios bet kurio tirta vaisto vartojimo nutraukimą, buvo su infuzija susijusios reakcijos ir paronichijos. Dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų vaistų vartojimą nutraukė 10 proc. amivantamabo ir lazertinibo grupės



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius															
Amivantamabas ir lazertinibas	178	165	151	139	123	112	102	90	82	70	63	49	31	17	8
Osimertinibas	173	164	151	142	126	110	98	83	69	59	47	29	15	8	0

5 pav. Išgyvenamumas be intrakranijinio ligos progresavimo, gydant amivantamabo ir lazertinibo deriniu, palyginti su osimertinibu

PI – pasikliautinas intervalas; RS – rizikos santykis.



6 pav. Nepageidaujamos reakcijos, gydant amivantamabo ir lazertinibo deriniu, palyginti su osimertinibu

AST – asparagininė aminotransferazė; ALT – alanininė aminotransferazė; COVID-19 – koronaviruso 2019 liga; n – atvejų skaičius, mėn. – mėnesiai.

pacientų ir 3 proc. osimertinibo grupės pacientų [19].

Mirtinų nepageidaujamų reakcijų dažnis amivantamabo ir lazertinibo bei osimertinibo grupėse buvo panašus (atitinkamai – 8 proc. ir 7 proc.) [19].

Pirminėje analizėje nustatytas saugumo profilis išliko nuoseklus ir ilgalaikės stebėsenos laikotarpiu – per 37,8 mėn. naujų saugumo signalų nebuvo [21].

PALOMA-3 TYRIMAS: POODINĖS AMIVANTAMABO FORMOS VERTINIMAS

PALOMA-3 – III fazės atviras daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame 418 pacientų atsitiktinės atrankos principu buvo įtraukti į poodinio (n = 206) arba intraveninio (n = 212) amivantamabo ir lazertinibo skyrimo grupes. Bent vieną gydymo dozę gavo 416

pacientų. Pacientams, sergantiems pažengusiu EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV, kuriems liga progresavo po gydymo osimertinibu ir chemoterapijos platinos pagrindu, poodinė amivantamabo forma kartu su lazertinibu parodė ne prastesnę farmakokinetinį profilį ir objektyvaus atsako dažnį, palyginti su į veną skiriamu amivantamabu. Su vaisto skyrimu susijusių reakcijų dažnis buvo mažesnis skiriant poodinę amivantamabo formą, palyginti su intravenine amivantamabo forma (atitinkamai – 13 proc. ir 66 proc.). Veninių tromboembolinių reakcijų dažnis taip pat buvo mažesnis skiriant poodinę formą, palyginti su intravenine amivantamabo forma (atitinkamai – 9 proc. ir 14 proc.). Poodinė amivantamabo forma reikšmingai sutrumpino vaisto skyrimo trukmę, palyginti su intravenine vaisto forma (atitinkamai – iki 5 min., palyginti su iki 5 val.) [22].

ANKSTYVŲJŲ NEPAGEIDAUJAMŲ REAKCIJŲ MAŽINIMAS TAIKANT PROFILAKTINES PRIEMONES: COCOON TYRIMAS

Atsižvelgiant į nustatytą nepageidaujamų reakcijų dažnį ir pobūdį, siekiant sumažinti dozės mažinimo ir gydymo nutraukimo atvejų skaičių, taip pat išlaikyti gydymo tęstinumą ir veiksmingumą, atliktas COCOON II fazės atviras daugiacentris atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas. Jame lygintas sustiprintos dermatologinių nepageidaujamų reakcijų kontrolės ir standartinės priežiūros veiksmingumas pacientams, sergantiems naujai diagnozuotu lokaliai pažengusiu arba metastazavusiu EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu NSLPV. Visi tyrimo dalyviai kaip pagrindinį priešnavikinį gydymą gavo intraveninį amivantamabą (1 050 mg, arba 1 400 mg, jei kūno masė viršijo 80 kg) kartu su geriamuoju lazertinibu (240 mg vieną kartą per parą), taikant patvirtintą dozavimo schemą. Atsižvelgiant į padidėjusią veninių tromboembolinių reakcijų riziką, visiems pacientams pirmus 4 mėn. taikyta profilaktinė antikoaguliacija. Sustiprintos dermatologinių nepageidaujamų reakcijų kontrolės grupėje taikyta iš anksto suplanuota profilaktinė schema, apimanti geriamuosius tetraciklinų grupės antibiotikus (doksicikliną arba minocikliną per pirmąsias 12 sav.), vietinio poveikio klindamiciną, chlorheksidino naudojimą nagų priežiūrai bei kasdienį odos drėkinimą ceramidų pagrindu sukurtais preparatais. Standartinės priežiūros grupėje dermatologinės nepageidaujamos reakcijos valdytos pagal įprastą vietinę praktiką, netaikant standartizuotos profilaktikos strategijos. Iš 201 atsitiktinai atrinktų paciento į analizę įtraukti 199 [23].

Sustiprinta dermatologinių nepageidaujamų reakcijų kontrolė reikšmingai sumažino antro iš aukštesnio laipsnio dermatologinių nepageidaujamų reakcijų dažnį per pirmas 12 sav., palyginti su standartinė priežiūra (atitinkamai – 42 proc. ir 75 proc.; šansų santykis –

0,24; $p < 0,0001$). Ši strategija nuosekliai mažino odos pažeidimų dažnį įvairiose kūno srityse ir reaktyvaus gydymo poreikį, išskyrus paronichijas, kurių dažnis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Sustiprintos kontrolės grupėje laiko mediana iki pirmą kartą pasireiškusių antro arba aukštesnio laipsnio dermatologinės nepageidaujamos reakcijos buvo ilgesnė nei standartinės priežiūros grupėje (atitinkamai – 3,5 ir 1,0 mėn.). Amivantamabo ir lazertinibo saugumo profilis atitiko ankstesnius duomenis, naujų saugumo signalų nebuvo [23].

Visiems pacientams pirmuosius 4 mėn. taikyta profilaktinė antikoaguliacija. Veninių tromboembolinių reakcijų dažnis buvo panašus tiek sustiprintos dermatologinės priežiūros, tiek standartinės priežiūros grupėse (po 13 proc.), o trečio arba aukštesnio laipsnio reakcijos nustatytos atitinkamai 5 proc. ir 3 proc. pacientų. Bendras veninių tromboembolijų dažnis sudarė 5 proc. per pirmus 4 mėn. ir 11 proc. 5–8 mėn. laikotarpiu [23].

Remiantis COCOON klinikinio tyrimo rezultatais, profilaktinės priemonės turėtų būti pradedamos skirti kartu su gydymu ir tęsiamos pagal rekomenduojamas schemas, siekiant sumažinti ankstyvųjų nepageidaujamų reakcijų dažnį [23].

DISKUSIJA

Nors dauguma pacientų, sergančių EGFR geno mutacijomis pasižyminčiu ir pažengusiu NSLPV, iš pradžių reaguoja į gydymą trečiosios kartos EGFR TKI, realios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad po penkerių metų gyvi lieka tik apie 18 proc. pacientų [24]. Be to, iki 25–40 proc. pacientų nesulaukia antros eilės gydymo, todėl būtina optimizuoti pirmos eilės terapiją [24–27].

MARIPOSA tyrime amivantamabo ir lazertinibo derinys reikšmingai prailgino išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su osimertinibu: mediana – 23,7 mėn. ir 16,6 mėn. (RS – 0,70; 95 proc. PI – 0,58–0,85; $p < 0,001$) [19]. Pirminės analizės duomenimis, po 18 mėn. išgyvenamumas be progresavimo siekė 60 proc. derinio grupėje ir 48 proc. osimertinibo grupėje, o 24 mėn. – atitinkamai 48 proc. ir 34 proc. [19]. Be to, stebėta ilgesnė atsako trukmė derinio grupėje, palyginti su osimertinibo grupe (atitinkamai – 25,8 mėn. ir 16,8 mėn.), nors objektyvaus atsako dažnis buvo panašus (atitinkamai – 86 proc. ir 85 proc.) [19]. Papildomos MARIPOSA analizės parodė, kad pacientams, turintiems didelės rizikos veiksnių, šis derinys gali suteikti didesnę klinikinę naudą, todėl pabrėžiama individualizuoto gydymo svarba [20]. Mechanistiniu požiūriu amivantamabas, jungdamasis prie ekstraląstelinės EGFR ir MET receptorių dalių, leidžia apeiti su EGFR tirozinkinazės intraceliulinėmis mutacijomis ir su MET susijusius atsparumo mechanizmus [14].

Galutinė tyrimo analizė įrodė statistiškai reikšmingą bendrojo išgyvenamumo pagerėjimą skiriant amivantamabą kartu su lazertinibu, palyginti su osimertinibu (RS – 0,75; 95 proc. PI – 0,61–0,92; $p = 0,005$) [21].

Vertinant saugumo profilį, pirminės analizės duomenimis, trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos 75 proc. pacientų amivantamabo ir lazertinibo derinio grupėje ir 43 proc. osimertinibo grupėje. Dėl nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė atitinkamai 10 proc. ir 3 proc. pacientų. Veninių tromboembolinių reakcijų dažnis taip pat buvo didesnis derinio grupėje, palyginti su osimertinibo grupe (atitinkamai – 37 proc. ir 9 proc.); jie dažniausiai pasireiškė per pirmuosius 4 gydymo mėnesius, tačiau sunkių (4–5 laipsnio) reakcijų dažnis išliko nedidelis [19, 21]. Nepaisant didesnio nepageidaujamų reakcijų dažnio, šiuos duomenis svarbu vertinti atsižvelgiant į jų pobūdį ir valdymo galimybes. Dauguma reakcijų pasireiškė ankstyvuojų gydymo laikotarpiu, buvo lengvo arba vidutinio sunkumo, todėl galėjo būti veiksmingai kontroliuojamos taikant tinkamas profilaktines ir gydymo keitimo priemones [19, 21–23]. Tai patvirtina COCOON tyrimo rezultatai, rodantys, kad iš anksto taikomos dermatologinės profilaktikos priemonės reikšmingai mažina odos nepageidaujamų reakcijų dažnį ir gerina gydymo toleravimą [23]. Be to, PALOMA-3 tyrimas parodė, kad poodinė amivantamabo forma, skiriama kartu su lazertinibu, išlaiko gydymo veiksmingumą ir mažina su infuzija susijusių reakcijų dažnį bei sutrumpina vaisto skyrimo laiką [22]. Taigi, nors amivantamabo ir lazertinibo derinys susijęs su didesniu nepageidaujamų reakcijų dažniu, jų valdymas taikant prevencines priemones ir optimizuotas vaisto skyrimo strategijas leidžia išlaikyti palankų naudos ir rizikos santykį klinikinėje praktikoje.

APIBENDRINIMAS

Amivantamabo ir lazertinibo derinys mažina nuo EGFR ir MET priklausomų atsparumo mechanizmų, kurie dažniausiai lemia ligos progresavimą gydant pirmos eilės osimertinibu, dažnį. III fazės MARIPOSA tyrime šis derinys reikšmingai prailgino išgyvenamumo be ligos progresavimo medianą, palyginti su osimertinibu. Amivantamabo ir lazertinibo derinys buvo susijęs su ilgesniu bendruoju išgyvenamumu ir 25 proc. mažesne mirties rizika; prognozuojama, kad bendrojo išgyvenamumo mediana gali viršyti ketverius metus. Taip pat nustatyta, kad šis gydymas atitolina simptomų, susijusių su plaučių vėžiu, atsiradimą arba progresavimą. Dauguma nepageidaujamų reakcijų pasireiškė ankstyvuojų gydymo laikotarpiu (per pirmuosius 0–4 mėn.), tačiau, COCOON ir PALOMA-3 tyrimo duomenimis, iš anksto taikomos profilaktinės priemonės gali veiksmingai mažinti pagrindinių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant dermatologines, su in-

fuzija susijusias ir venines tromboembolines reakcijas, dažnį. Be to, PALOMA-3 tyrimas parodė, kad poodinis amivantamabo skyrimas yra susijęs su suleidimu susijusių ir veninių tromboembolių reakcijų dažniu ir trumpesne vaisto skyrimo trukme, išlaikant panašų farmakokinetinį profilį ir gydymo veiksmingumą.

Straipsnio publikaciją remia farmacijos kompanija „UAB Johnson & Johnson“

CP-575995

LITERATŪRA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584–94.
3. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):175–80.
4. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene.* 2009;28(S1):S24–31.
5. Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4(1):5.
6. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):339–57.
7. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113–25.
8. Gomatou G, Syrigos N, Kotteas E. Osimertinib resistance: molecular mechanisms and emerging treatment options. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):841.
9. Moores SL, Chiu ML, Bushey BS, Chevalier K, Luistro L, Dorn K, et al. A Novel bispecific antibody targeting EGFR and cMet is effective against EGFR inhibitor-resistant lung tumors. *Cancer Res.* 2016;76(13):3942–53.
10. Cho BC, Simi A, Sabari J, Vijayaraghavan S, Moores S, Spira A. Amivantamab, an epidermal growth factor receptor (EGFR) and mesenchymal-epithelial transition factor (MET) bispecific antibody, Designed to enable multiple mechanisms of action and broad clinical applications. *Clin Lung Cancer.* 2023;24(2):89–97.
11. Yun J, Lee SH, Kim SY, Jeong SY, Kim JH, Pyo KH, et al. Antitumor activity of amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR–MET bispecific antibody, in diverse models of EGFR exon 20 insertion-driven NSCLC. *Cancer Discov.* 2020;10(8):1194–209.
12. Vijayaraghavan S, Lipfert L, Chevalier K, Bushey BS, Henley B, Lenhart R, et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an Fc enhanced EGFR/cMet bispecific antibody, induces receptor downmodulation and antitumor activity by monocyte/macrophage trogocytosis. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(10):2044–56.
13. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med.* 2023;389(22):2039–51.
14. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. 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.
15. Ahn MJ, Han JY, Lee KH, Kim SW, Kim DW, Lee YG, et al. Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1681–90.
16. Cho BC, Han JY, Kim SW, Lee KH, Cho EK, Lee YG, et al. A Phase 1/2 Study of lazertinib 240 mg in patients with advanced EGFR T790M-positive NSCLC after previous EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2022;17(4):558–67.

17. Heppner DE, Wittlinger F, Beyett TS, Shaurova T, Urul DA, Buckley B, et al. Structural basis for inhibition of mutant EGFR with lazertinib (YH25448). *ACS Med Chem Lett*. 2022;13(12):1856–63.
18. Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, Soo RA, Reungwetwattana T, Yang JCH, et al. Lazertinib versus gefitinib as first-line treatment in patients with EGFR -mutated advanced non-small-cell lung cancer: results from LASER301. *JCO*. 2023;41(26):4208–17.
19. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, et al. Amivantamab plus lazertinib in previously untreated EGFR -mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1486–98.
20. Felip E, Cho BC, Gutiérrez V, Alip A, Besse B, Lu S, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. *Ann Oncol*. 2024;35(9):805–16.
21. Yang JCH, Lu S, Hayashi H, Felip E, Spira AI, Girard N, et al. Overall survival with amivantamab-lazertinib in EGFR -mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2025;393(17):1681–93.
22. Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al. Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer: primary results from the phase III PALOMA-3 study. *JCO*. 2024;42(30):3593–605.
23. Cho BC, Li W, Spira AI, Sauder M, Feldman J, Bozorgmehr F, et al. Enhanced versus standard dermatologic management with amivantamab-lazertinib in EGFR-mutated advanced NSCLC: the COCOON global randomized controlled trial. *J Thorac Oncol*. 2025;20(10):1517–30.
24. Sabari JK, Yu HA, Mahadevia PJ, Liu Y, Demirdjian L, Chen YH, et al. Overall survival in EGFR-mutant advanced NSCLC treated with first-line osimertinib: a cohort study integrating clinical and biomarker data in the United States. *J Thorac Oncol*. 2025;20(9):1268–78.
25. Girard N, Leighl N, Ohe Y, Kim TM, Demirdjian L, Bourla AB, et al. 19P Mortality among EGFR-mutated advanced NSCLC patients after frontline osimertinib treatment: A real-world, US attrition analysis. *J Thorac Oncol*. 2023;18(4):S51–2.
26. Nieva J, Reckamp KL, Potter D, Taylor A, Sun P. Retrospective analysis of real-world management of EGFR-mutated advanced NSCLC, after first-line EGFR-TKI treatment: US treatment patterns, attrition, and survival data. *Drugs - Real World Outcomes*. 2022;9(3):333–45.
27. Lee J, Piotrowska Z, Soo R, Cho BC, Lim SM. Combatting acquired resistance to osimertinib in EGFR-mutant lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221144099.