

埃万妥单抗联合 lazertinib 开启 EGFR 突变晚期 NSCLC 治疗新格局

张婵媛, 冯卫能

(佛山市第一人民医院肿瘤医院肺肿瘤科, 广东佛山 528000)

[关键词] EGFR 突变; 非小细胞肺癌; 免疫靶向联合

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.202502013

Amivantamab Combined With Lazertinib Opens a New Pattern of Treatment for Advanced NSCLC With EGFR Mutation // ZHANG Chan-yuan, FENG Wei-neng

Key words: EGFR mutation; non-small cell lung cancer; immunotargeted combination

Authors' address: Department of Pulmonary Oncology, The First People's Hospital of Foshan, Guangdong Foshan 528000, China

奥希替尼为代表的第三代靶向药物是表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 突变晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的首选一线治疗方案。FLAURA 研究奠定了奥希替尼一线治疗的基础, 与一代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 相比, 一线奥希替尼治疗具有更长的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS)^[1,2]。不仅整体疗效出色, 研究显示奥希替尼对于颅内转移灶控制良好, 同时治疗安全性上也较第一代 EGFR-TKI 明显改善。但不可避免, 奥希替尼最终也会发生耐药, 第一代/第二代 EGFR-TKI 的耐药模式主要集中在 T790M 突变, 而奥希替尼的耐药机制较为复杂, 常见的包括 C797S 突变、MET 扩增、病理类型的转化、旁路激活, 甚至接近一半的患者耐药机制不明, 为后续的治疗增加了难度^[3]。针对奥希替尼的耐药机制, 尽管第四代 EGFR-TKI 的研究如火如荼的进行, 在理论上具有克服多重耐药性的潜力, 早期的研究结果显示了令人鼓舞的数据, 虽有部分获益, 但整体有效率较低, 并未达到理想的预期^[4,5]。目前大量临床研究证实联合治疗可以克服或延缓第三

代 EGFR-TKI 的耐药发生, 通过协同作用来增强抗肿瘤疗效, 无论对于原发耐药还是继发耐药, 都显示出了一定的临床反应率, 从而延长 EGFR-TKI 的获益时间。EGFR-TKI 联合化疗, 最为经典的 FLAURA2 研究显示奥希替尼联合化疗较奥希替尼单药治疗可显著延长患者的 PFS, 在一线治疗已获批适应证, 然而由于化疗的不良反应及不便利性, 并非所有患者一线治疗优先选择联合模式^[6]。EGFR-TKI 联合抗血管生成, 第一代 EGFR-TKI 联合抗血管生成药物获得了更长的 PFS, 是较为成功的治疗策略, 如 CTONG1509^[7], NEJ026^[8], RELAY^[9], 但 WJOG9717L^[10] 研究显示奥希替尼联合贝伐珠单抗并未改善患者生存, 在第三代 EGFR-TKI 联合抗血管生成并未取得明显获益。EGFR-TKI 联合抗体药物偶联 (antibody-drug conjugate, ADC) 药物, 其中芦康沙妥珠单抗 (SKB264), 是我国自主研发的一款 Trop-2 分子的 ADC, 临床前数据已经展示了其精准的抗癌作用^[11], 针对芦康沙妥珠单抗联合奥希替尼治疗晚期一线 EGFR 突变 NSCLC 的临床研究正在进行中, 期待后续结果的公布。

除此之外, EGFR-TKI 联合靶向治疗在晚期一线 EGFR 突变 NSCLC 中是探索热点。埃万妥单抗是一种免疫细胞定向活性的 EGFR-MET 双特异性抗体, 能够同时靶向抑制 EGFR 和 MET^[12]; lazertinib 是第三代酪氨酸激酶抑制剂, 具有抑制激活 EGFR 突变、T790M 和中枢神经系统病突变的功效。MARIPOSA 研究是一项全球多中心、随机、开放标签的 III 期临床试验, 旨在评估埃万妥单抗联合 lazertinib 治疗晚期一线 EGFR 突变 NSCLC 的疗效是否优于单药奥希替尼的疗效和安全性研究。该研究结果在 2023 年欧洲肿瘤内科学会 (European Society For Medical Oncology, ESMO) 年会上公布, 正式结果发表在 *The New England Journal of*

Medicine, 引起了肿瘤学界的广泛关注。研究结果显示埃万妥单抗联合 lazertinib 组中位 PFS 明显优于奥希替尼单药治疗组 [23.7 个月 vs. 16.6 个月, 风险比 (hazard ratio, HR) =0.70; 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 0.58~0.85; $P<0.001$]^[13], 疾病进展或死亡风险降低 30%。在当前 EGFR-TKI 单药一线治疗 PFS 陷于瓶颈之际, MARIPOSA 的研究数据无疑给患者带来了新的治疗希望。本评论将从 MARIPOSA 的研究设计和临床实践的挑战等方面进行多维度解析。

第一, 研究设计的合理性。首先, 双靶向联合治疗策略: 研究采用埃万妥单抗联合 lazertinib 的双靶向联合治疗策略, 旨在同时阻断 EGFR 和 MET 信号通路, 克服 EGFR-TKI 耐药, 具有科学依据。其次, 对照组设置合理: 研究设置奥希替尼单药组作为对照组, 奥希替尼是当前 EGFR 突变 NSCLC 一线治疗的标准方案, 能够客观地评估联合治疗的疗效和安全性。同时, 剂量选择依据充分: 研究采用的埃万妥单抗和 lazertinib 剂量均基于前期临床试验结果, 在前期剂量递增阶段制定最佳治疗剂量, 具有良好的安全性和耐受性^[14]。最后, MARIPOSA 研究终点选择了研究者和盲态独立中心 (blinded independent central review, BICR) 双重评估, 兼顾了临床实践及数据的一致性考量, 该研究设计合理, 符合伦理性和科学性。

第二, 临床价值值得肯定。这项研究取得了突破性进展, 埃万妥单抗联合 lazertinib 组的中位 PFS 为 23.7 个月, 显著优于奥希替尼单药组的 16.6 个月 (HR=0.70, $P<0.001$), 疾病进展或死亡风险降低 30%。目前最终 OS 结果尚未公布, 但日前强生公司透露 OS 获益超过 1 年, 按照此前 FLAURA 研究奥希替尼一线治疗中 38.6 个月的中位 OS 估算, 埃万妥单抗+lazertinib 一线治疗的中位 OS 或许能够超过 50 个月^[15]。同时此项研究结果具有一致性, 埃万妥单抗联合 lazertinib 组在 PFS、客观缓解率 (objective response rate, ORR)、缓解持续时间 (duration of response, DOR) 等指标上均优于奥希替尼单药组, 各亚组间数据吻合。同时 MARIPOSA 研究结果与前期 I/II 期临床试验结果一致, 进一步验证了埃万妥单抗联合 lazertinib 的疗效和安全性^[14]。

第三, 联合治疗的安全性可控。在 MARIPOSA 研究中, 埃万妥单抗联合 lazertinib 治

疗组 ≥ 3 级不良反应发生率高于奥希替尼组 (75% vs. 43%), 但安全性总体可控, 大多数不良反应可通过预处理、剂量调整和支持治疗有效管理, 联合治疗后, 未发现新的不可控安全风险。联合治疗组中有较高比例的患者 (37%) 发生了静脉血栓栓塞 (deep venous thrombosis, VTE) 事件, 但多为 1~2 级, 且大多数 VTE 发生在治疗开始的 4 个月内, 并通过抗凝治疗得到了有效控制。

MARIPOSA 研究使用埃万妥单抗联合 lazertinib, 达到了显著改善 PFS 的主要终点。与标准一线治疗药物奥希替尼相比, 使用埃万妥单抗联合 lazertinib 的患者 PFS 延长了 7.1 个月。MARIPOSA 研究为 EGFR 突变 NSCLC 的治疗提供了新的联合治疗策略, 无疑具有重要的临床意义。FLAURA2 研究^[6] 在 EGFR 突变肺癌患者的一线治疗中直接联用奥希替尼和化疗, 大大延长了患者的 PFS, 但化疗的毒副作用和不便性制约了联合治疗在实际临床中的广泛应用, 虽然 MARIPOSA 避免了化疗及其相关毒性, 但目前它仍然需要静脉注射, 仍然无法克服不便性, 同时我们无法忽视联合治疗毒性的增加。其在临床实践中的应用仍面临安全管理、耐药机制、治疗成本和患者选择等多方面的挑战。未来需要进一步优化治疗方案, 结合生物标志物研究和真实世界数据, 推动精准医疗的发展。那么, 如何识别潜在获益人群、挑选适宜人群, 成为现阶段我们需要解决的重要问题。从现有研究数据分析, 以下人群可能是潜在获益人群:

第一, 具有高危因素的晚期 EGFR 突变的 NSCLC 患者, MARIPOSA 研究亚组分析显示在基线脑转移、基线肝转移、TP53 共突变、基线循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 阳性、治疗的第 3 周期第 1 天 (cycle 3 day 1, C3D1) ctDNA 阳性患者中, 联合治疗组的 PFS 均显著改善。脑转移、肝转移是 EGFR 突变 NSCLC 患者预后不良的重要因素。EGFR 突变 NSCLC 患者中, 脑转移的发生率较高 (约 30%~50%)^[16, 17], 且脑转移可能导致神经功能障碍 (如头痛、认知障碍、肢体无力等), 会显著影响患者的生活质量和生存期^[18], 肝转移的发生率次于脑转移和骨转移, 大约在 13.4%~22%^[19]。由于血脑屏障限制, 许多药物难以穿透血脑屏障, 导致脑部病灶的治疗效果较差, 第三代奥希替尼血脑屏障穿透能力更强, 对脑转移的疗效显著优于第一

代/第二代 TKI。在 FLAURA 研究中,奥希替尼显著降低了脑转移患者的疾病进展风险(HR=0.48)^[1]。尽管如此,存在脑转移的患者相对于无脑转移的患者预后更差,生存期更短,仍需进一步研究新型治疗策略以提高疗效。在有脑转移病史的患者中,埃万妥单抗和 lazertinib 联合治疗比奥希替尼单药显著延长了 PFS(18.3 个月 vs. 13.0 个月;HR=0.69, $P=0.01$)^[13]。无脑转移的患者,联合治疗仍能够提高患者的 PFS(HR=0.69, $P=0.005$)。肝转移患者中,两组的中位 PFS 为 18.2 个月 vs. 11.0 个月(HR=0.58, $P=0.017$),埃万妥单抗联合 lazertinib 降低 42% 的疾病进展或死亡风险。*TP53* 共突变患者中,两组的中位 PFS 为 18.2 个月 vs. 12.9 个月(HR=0.65, $P=0.003$),而未合并 *TP53* 突变的患者,联合组和单药组的中位 PFS 无统计学差异,结果显示共突变人群中联合治疗的生存获益更大。基线检测到 ctDNA 的患者中,两组的中位 PFS 为 20.3 个月 vs. 14.8 个月(HR=0.68, $P=0.002$)。在 C3D1 时,无论 *EGFR* 突变 ctDNA 是否清除,埃万妥单抗和 lazertinib 联合组均可以降低疾病进展或死亡风险^[20]。因此,埃万妥单抗联合 lazertinib 有望成为具有高危因素的 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者的一线治疗新标准。

第二,晚期 *EGFR* 突变的 NSCLC 中的特殊人群,包括:年轻患者、化疗禁忌患者。MARIPOSA 亚组分析显示 <65 岁患者,相比于 ≥65 岁患者,埃万妥单抗联合 lazertinib 可以明显延长患者的 PFS(HR=0.5, 95%CI 0.39~0.65)^[13]。年轻患者通常具有较好的体能状态(如 PS 评分 0~1),能够更好地耐受联合疗法的潜在不良反应,同时年轻患者对延长生存期的需求更为迫切,从而获得更持久的疾病控制。另外,FLAURA2 研究^[16] 证明奥希替尼联合化疗相比奥希替尼单药一线治疗 *EGFR* 敏感突变阳性晚期 NSCLC 患者有显著的 PFS 获益,中位 PFS 延长了约 9 个月,开启了联合治疗的新时代,尤其对于脑转移和 *EGFR* L858R 突变的人群,但 PS 为 2 分、肾功能异常或存在其他化疗禁忌的患者,为延缓三代 TKI 耐药,埃万妥单抗联合 lazertinib 的去化疗模式或许可成为一线选择。

第三, *MET* 异常的人群,包括 *MET* 扩增或 *MET* 过表达。*MET* 通路活化是第三代 *EGFR*-TKI 最常见的耐药机制之一,约占 *EGFR*-TKI 耐药患者的 5%~20%^[3]。*MET* 激活可通过下游信号通路(如

PI3K/AKT、*MAPK*)绕过 *EGFR* 抑制,促进肿瘤细胞存活和增殖。埃万妥单抗可以同时抑制 *EGFR* 和 *MET* 通路,可阻断两种信号通路,为延缓耐药提供了理论依据。CHRYSLIS 研究^[14] 队列 E 的结果显示,在 *EGFR*-TKI 耐药后, *MET* 扩增(拷贝数 ≥ 5) 患者的 ORR 高达 60%, 1 例达到完全缓解(complete response, CR)。高 *EGFR* 和/或 *MET* 免疫组化(immunochemistry, IHC)表达患者疗效更好。IHC 阳性(*EGFR*+*MET* H 评分 ≥ 400) 患者 ORR 为 90%; 而 IHC 阴性(*EGFR*+*MET* H 评分 < 400) 患者 ORR 仅为 10%。FLOWERS 研究(CTONG 2008) 以奥希替尼联合赛沃替尼为一线治疗的 II 期前瞻性随机对照临床研究,为原发 *MET* 异常合并 *EGFR* 突变 NSCLC 患者带来了新的治疗选择, *EGFR* 和 *MET* 的双靶治疗取得更高的 ORR 和更长的疾病控制时间,为治疗 *EGFR* 合并 *MET* 异常的 NSCLC 奠定基础^[21]。目前对于一线使用埃万妥单抗联合 lazertinib 治疗的 *MET* 异常的生物标志物分析结果尚未公布,针对后线治疗的分析来看,在 *MET* 扩增或过表达的 *EGFR* 突变 NSCLC 患者中,联合疗法显示出显著的疗效,这提示未来研究应考虑将 *MET* 信号异常作为筛选潜在获益人群的标准之一。

综上所述, MARIPOSA 研究设计合理、临床价值肯定,安全性可控,研究结果显示埃万妥单抗联合 lazertinib 对比奥希替尼单药,一线治疗 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 患者在 PFS 方面具有显著获益, OS 数据也呈现出令人鼓舞的获益,等待正式结果公布。但与此同时,联合治疗较高的不良反应率及静脉注射药物的不便利性,未来应进一步优化治疗模式,精准选择适宜人群。另外,与奥希替尼组相比,埃万妥单抗联合 lazertinib 治疗组发生 *MET* 扩增耐药机制的患者显著减少(4.4% vs. 13.6%, $P=0.017$), *TP53* 耐药突变的发生率(9.7% vs. 12.9%) 和 *TP53/RB1* 功能丧失相关的小细胞癌转化(0.9% vs. 2.9%) 的患者比例也均较低,可能出现新的耐药机制^[22]。未来需要进一步探索联合治疗的耐药机制,以期寻找合适的克服耐药策略。总而言之,埃万妥单抗联合 lazertinib 方案的有效性和安全性,为 *EGFR* 突变晚期 NSCLC 精准个体化治疗方案的制定提供新的循证医学证据。

[参 考 文 献]

- [1] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [2] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, *EGFR*-mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 41–50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
- [3] PASSARO A, JÄNNE P A, MOK T, et al. Overcoming therapy resistance in *EGFR*-mutant lung cancer[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(4): 377–391. doi: 10.1038/s43018-021-00195-8.
- [4] LIM S M, FUJINO T, KIM C, et al. BBT-176, a novel fourth-generation tyrosine kinase inhibitor for osimertinib-resistant *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(16): 3004–3016. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3901.
- [5] ENO M S, BRUBAKER J D, CAMPBELL J E, et al. Discovery of BLU-945, a reversible, potent, and wild-type-sparing next-generation *EGFR* mutant inhibitor for treatment-resistant non-small-cell lung cancer[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(14): 9662–9677. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c00704.
- [6] PLANCHARD D, JÄNNE P A, CHENG Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21): 1935–1948. doi: 10.1056/NEJMoa2306434.
- [7] ZHOU Q, XU C R, CHENG Y, et al. Bevacizumab plus erlotinib in Chinese patients with untreated, *EGFR*-mutated, advanced NSCLC (ARTEMIS-CTONG1509): a multicenter phase 3 study[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(9): 1279–1291. e3, doi: 10.1016/j.ccell.2021.07.005.
- [8] SAITO H, FUKUHARA T, FURUYA N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with *EGFR*-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 625–635. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30035-X.
- [9] NAKAGAWA K, GARON E B, SETO T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, *EGFR*-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1655–1669. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5.
- [10] KENMOTSU H, WAKUDA K, MORI K, et al. Randomized phase 2 study of osimertinib plus bevacizumab versus osimertinib for untreated patients with nonsquamous NSCLC harboring *EGFR* mutations: WJOG9717L study[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9): 1098–1108. doi: 10.1016/j.jtho.2022.05.006.
- [11] CHENG YZ, YUAN XX, TIAN Q, et al. Preclinical profiles of SKB264, a novel anti-TROP2 antibody conjugated to topoisomerase inhibitor, demonstrated promising antitumor efficacy compared to IMMU-132[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 951589. doi: 10.3389/fonc.2022.951589.
- [12] MOORES S L, CHIU M L, BUSHEY B S, et al. A novel bispecific antibody targeting *EGFR* and *cMet* is effective against *EGFR* inhibitor-resistant lung tumors[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(13): 3942–3953. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2833.
- [13] CHO B C, LU S, FELIP E, et al. Amivantamab plus lazertinib in previously untreated *EGFR*-mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(16): 1486–1498. doi: 10.1056/NEJMoa2403614.
- [14] CHO B C, KIM D W, SPIRA A I, et al. Amivantamab plus Lazertinib in osimertinib-relapsed *EGFR*-mutant advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(10): 2577–2585. doi: 10.1038/s41591-023-02554-7.
- [15] JOHNSON & JOHNSON. RYBREVANT[®] (Amivantamab-vmjw) plus LAZCLUZE[™] (Lazertinib) shows statistically significant and clinically meaningful improvement in overall survival versus osimertinib[EB/OL]. (2025-01-07). <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/rybrevant-amivantamab-vmjw-plus-lazcluze-lazertinib-shows-statistically-significant-and-clinically-meaningful-improvement-in-overall-survival-versus-osimertinib>.
- [16] POPAT S, AHN M J, EKMAN S, et al. Osimertinib for *EGFR*-mutant non-small-cell lung cancer central nervous system metastases: current evidence and future perspectives on therapeutic strategies[J]. *Target Oncol*, 2023, 18(1): 9–24. doi: 10.1007/s11523-022-00941-7.
- [17] TSUI D C C, CAMIDGE D R, RUSTHOVEN C G. Managing central nervous system spread of lung cancer: the state of the art[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 642–660. doi: 10.1200/JCO.21.01715.
- [18] PETERS S, BEXELIUS C, MUNK V, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 45: 139–162. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.009.
- [19] QUINT L E, TUMMALA S, BRISSON L J, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62(1): 246–250. doi: 10.1016/0003-4975(96)00220-2.
- [20] FELIP E, CHO B C, GUTIÉRREZ V, 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[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(9): 805–816. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.541.
- [21] YANG J, LI A, FENG W N, et al. PL04.10 osimertinib with or without savolitinib as 1L in de novo MET aberrant, *EGFR* advanced NSCLC (CTONG 2008): a phase II trial[J]. *J Thoracic Oncol*, 2024, 19(10S): S6. doi: 10.1016/j.jtho.2024.09.020.
- [22] BESSE B, LEE S H, LU S, et al. LBA55 Mechanisms of acquired resistance to first-line amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in patients with *EGFR*-mutant advanced non-small cell lung cancer: an early analysis from the phase III MARIPOSA study[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(S2): S1245–S1246. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2297.