

Osimertinib, nuova opzione terapeutica *upfront* per il tumore polmonare non a piccole cellule EGFR-mutato

Upfront osimertinib for EGFR-mutation positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)



Enrica Capelletto (foto)
Silvia Novello

Dipartimento di Oncologia,
Università di Torino

Riassunto

Osimertinib è un inibitore tirosino chinasi (TKI) di terza generazione dotato di potente attività inibitoria nei confronti delle mutazioni attivanti dell'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) e sulla mutazione di resistenza T790M. Dati recenti di letteratura ne dimostrano la significativa maggior efficacia rispetto alla chemioterapia (derivato del platino più pemetrexed) nel trattamento di seconda linea per i pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (*Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) EGFR mutati-T790M+, diventando così lo standard di cura per questo sottogruppo di pazienti. Lo studio randomizzato di fase III FLAURA ha confrontato l'efficacia di osimertinib con gli EGFR-TKIs (inibitori tirosino kinasici) di prima generazione gefitinib o erlotinib (a scelta del clinico) come terapia di prima linea per il NSCLC EGFR-mutato, dimostrando un beneficio statisticamente significativo rispetto al braccio di controllo in termini di sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS), *endpoint* primario dello studio (18,9 vs 10,2 mesi, rispettivamente; HR: 0,46; $p < 0,001$). Dati maturi per quanto riguarda la sopravvivenza complessiva (*Overall Survival* - OS, *endpoint* secondario dello studio) sono stati recentemente presentati durante il *meeting* annuale europeo di oncologia medica. Al *cut-off* dei dati, quando il 58% dei pazienti arruolati risultava deceduto, osimertinib ha dimostrato una OS significativamente superiore rispetto a quella del braccio di controllo (38,6 vs 31,8 mesi, rispettivamente; HR: 0,799; $p = 0,0462$). Inoltre, a tre anni dall'inizio del trattamento, il 28% dei pazienti nel braccio con osimertinib (rispetto al 9% di quelli con EGFR-TKI) risultava ancora in corso di trattamento, in assenza di segni radiologici di progressione, riportando una buona tollerabilità al farmaco in studio, nonostante l'esposizione prolungata. Sulla base dei risultati dello studio FLAURA, osimertinib può ora modificare l'algoritmo terapeutico per i pazienti con NSCLC EGFR mutato in stadio avanzato ed essere considerato come il nuovo standard di cura per il suo trattamento *upfront*.

Summary

Osimertinib is an orally available third-generation EGFR-TKI (*Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor*) that potentially inhibits both EGFR activating and T790M resistance mutations, with well demonstrated intracranial activity. It exhibited remarkable activity and superiority over platinum/pemetrexed chemotherapy in NSCLC (*Non Small Cell Lung Cancer*) patients with acquired EGFR T790M mutations caused by prior EGFR-TKI exposure, being now the standard of care for this subset of patients, even with central nervous system metastases. The randomized phase III FLAURA study has compared the efficacy of osimertinib to first-generation EGFR-TKIs (gefitinib or erlotinib, according to investigators' choice) as upfront treatment for newly diagnosed EGFR mutation positive NSCLC, showing a statistically significant benefit over the standard of care in *Progression-Free Survival* (PFS), primary endpoint of the study (18.9 vs 10.2 months, respectively; HR: 0.46; p -value < 0.001). At the time of first analysis, *Overall Survival* (OS) data were immature. Recently, at the annual European meeting of Medical Oncology, it has been reported the final OS analysis (secondary endpoint of the study): at data cut-off, when 58% of events were mature, osimertinib significantly improved median OS versus comparator EGFR-TKI (38.6 vs 31.8 months, respectively; HR: 0.799; p -value = 0.0462). After three years from treatment start, 28% of patients in the osimertinib arm and 9% of patients in the comparator EGFR-TKI arm remained on first-line study therapy, being toxicity profile globally well tolerated, despite prolonged exposure. Basing on survival and safety data from the FLAURA study, osimertinib can now change the therapeutic algorithm for patients with EGFR mutation positive advanced NSCLC, and really be considered the upfront standard of care for these patients.

Parole chiave

Tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) • Recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) • Osimertinib • Inibitori tirosino chinasi (TKIs)

Key words

Non-small cell lung cancer (NSCLC) • *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) • Osimertinib • Tyrosine kinase inhibitors (TKIs)



Enrica Capelletto
Dipartimento di Oncologia
Università di Torino
regione Gonzole, 10
10043 Orbassano (TO)
enrica.capelletto@gmail.com

Introduzione

Negli anni passati la ricerca clinica e preclinica in campo pneumo-oncologico ha fatto significativi passi in avanti nella comprensione della patogenesi delle neoplasie toraciche e dei relativi *target* molecolari predittivi, portando allo sviluppo di farmaci biologici, ad azione mirata, capaci di aumentare l'aspettativa di vita di gruppi selezionati di pazienti e di modificarne in maniera definitiva l'algoritmo terapeutico. La presenza di una mutazione attivante a livello del gene dell'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) è il più comune *driver* molecolare aggredibile farmacologicamente fino ad ora riscontrato nel tumore polmonare non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) in stadio avanzato, con una prevalenza all'incirca del 15% nella popolazione caucasica, in soggetti prevalentemente di giovane età, sesso femminile, non fumatori ed istologia compatibile con adenocarcinoma ^{1,2}.

La presenza di una mutazione attivante a livello del gene dell'EGFR è il più comune *driver* molecolare aggredibile farmacologicamente fino ad ora riscontrato nel tumore polmonare NSCLC in stadio avanzato.

Gli EGFR-TKIs (*Tyrosine Kinase Inhibitors*), di prima (gefitinib ed erlotinib) e seconda (afatinib e dacomitinib) generazione, tuttora rappresentano lo standard di cura per il NSCLC in stadio avanzato EGFR-mutato di nuova diagnosi, avendo dimostrato un miglior tasso di risposta al trattamento (*Response Rate*, RR), sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS) e qualità di vita rispetto alla chemioterapia contenente un derivato del platino ³⁻⁶. La durata media del trattamento con questi farmaci varia da 9 a 11 mesi; a seguire, le cellule tumorali sviluppano meccanismi di resistenza farmacologica, che rendono vana la prosecuzione del trattamento, il più comune dei quali è la mutazione di resistenza T790M a livello dell'esone 20 dell'EGFR (50-60% dei casi) ⁷.

Il ruolo di osimertinib nel NSCLC EGFR-mutato pretrattato

Osimertinib, farmaco ad azione irreversibile e somministrazione orale, è un potente EGFR-TKI di terza generazione, che selettivamente agisce sulla mutazione attivante dell'EGFR e sulla T790M. Il programma di sviluppo del farmaco ha previsto una sua valutazione nei pazienti EGFR-mutati T790M+ ⁸⁻¹⁰, già precedentemente sottoposti a terapia con EGFR-TKI di prima o seconda generazione e, in questo contesto, un suo confronto con la chemioterapia standard (derivato del platino/pemetrexed) come trattamento di seconda

linea ¹¹. Lo studio clinico randomizzato AURA 3 ha dimostrando un maggior RR (71% vs 31%, rispettivamente; *p-value* < 0,001) e una PFS più duratura (10,1 vs 4,4 mesi, rispettivamente; HR: 0,30; IC 95%, 0,23-0,41; *p-value* < 0,001) per i pazienti trattati con osimertinib ¹¹, favorendone rapidamente l'ingresso nella pratica clinica quotidiana.

Lo studio clinico randomizzato AURA 3 ha dimostrando un maggior RR e una PFS più duratura per i pazienti trattati con osimertinib.

Dopo l'approvazione da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense nel 2015 e, ad inizio 2016, della *European Medicines Agency* (EMA) in Europa, in Italia osimertinib ha ricevuto piena rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale ad Agosto 2017 per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC EGFR-mutati T790M+, in progressione dopo precedente terapia con EGFR-TKI. Questa indicazione è stata un reale "practice change", soppiantando la chemioterapia nell'algoritmo terapeutico dei pazienti EGFR-mutati T790M+ già precedentemente trattati con EGFR-TKIs di prima o seconda generazione.

Lo studio FLAURA

Sulla base del razionale biologico dell'efficacia di osimertinib sulla mutazione attivante dell'EGFR, oltre che sulla T790M, e sui dati di sopravvivenza derivanti dallo studio di fase I, che descriveva una PFS di 20,5 mesi in 60 pazienti affetti da NSCLC EGFR-mutato di nuova diagnosi quando sottoposti a trattamento di prima linea con osimertinib ¹², il passo successivo nello sviluppo del farmaco è stato lo studio FLAURA, studio randomizzato di fase III in doppio cieco, per valutare l'efficacia di osimertinib verso EGFR-TKIs di prima generazione (gefitinib o erlotinib, a scelta dell'investigatore), come trattamento di prima linea del NSCLC EGFR-mutato in stadio avanzato. Lo studio consentiva l'arruolamento di pazienti con mutazioni "comuni" dell'EGFR (delezione dell'esone 19 o mutazione L858R dell'esone 21), *performance status* secondo la scala ECOG pari a 0-1 ¹³, e con metastasi cerebrali stabili neurologicamente, sulla base della dimostrata capacità di osimertinib di attraversare la barriera emato-encefalica e della sua spiccata attività intracranica ¹⁴.

Osimertinib è stato studiato in pazienti con metastasi cerebrali per la dimostrata capacità di attraversare la barriera emato-encefalica e per la sua spiccata attività intracranica.

Previo firma del consenso informato, i pazienti sono stati randomizzati, secondo schema 1:1, a trattamento di prima linea con osimertinib (80 mg/die) verso gefi-

tinib (250 mg/die) oppure erlotinib (150 mg/die), fino a progressione radiologica di malattia, tossicità non accettabile o ritiro del consenso informato. A seguito di emendamento, a partire da aprile 2015 i pazienti che a progressione ricevevano conferma centralizzata dell'avvenuta terapia con gefitinib o erlotinib, potevano proseguire il trattamento con osimertinib, se T790M+.

Lo studio ha arruolato complessivamente 556 pazienti, le cui caratteristiche cliniche e di malattia sono risultate ben bilanciate tra i due bracci di cura. I primi risultati relativi allo studio FLAURA sono stati pubblicati nel 2018, dopo una durata media di trattamento di 16,2 mesi per osimertinib e 11,5 per EGFR-TKI di vecchia generazione: lo studio ha descritto una PFS (endpoint primario) significativamente superiore per i pazienti trattati con osimertinib, rispetto al braccio di controllo (18,9 vs 10,2 mesi, rispettivamente; HR: 0,46; IC 95%, 0,37-0,57; p-value < 0,001)¹⁵, facendo intravedere la possibilità di modificare nuovamente l'algoritmo terapeutico per i pazienti con NSCLC EGFR-mutato. Un risultato analogo è stato osservato anche nei pazienti con metastasi cerebrali alla diagnosi (PFS di 15,2 vs 9,6 mesi, rispettivamente; HR: 0,47; IC 95%, 0,30-0,74; p-value < 0,001)¹⁵.

In occasione del meeting europeo di oncologia medica del 2019, è stata presentata l'analisi definitiva di sopravvivenza. Dopo una durata media di trattamento di 20,7 mesi per osimertinib e 11,5 per EGFR-TKI di prima generazione, quando al cut-off prefissato per l'analisi risultava deceduto il 58% dei pazienti arruolati, è stata osservata una sopravvivenza complessiva mediana (median Overall Survival, mOS, endpoint secondario dello studio) di 38,6 vs 31,8 mesi, rispettivamente (HR: 0,799; IC 95%, 0,641, 0,997; p-value = 0,0462)¹⁶, confermando la superiorità di osimertinib rispetto a farmaci di vecchia generazione come strategia terapeutica *upfront* per il NSCLC EGFR-mutato.

Il trattamento con osimertinib nello studio FLAURA si è dimostrato sicuro, efficace e ben tollerato per un periodo duraturo in una percentuale elevata di pazienti.

Il trattamento con osimertinib nello studio FLAURA si è dimostrato sicuro, efficace e ben tollerato per un periodo duraturo in una percentuale elevata di pazienti: a tre anni dall'avvio del trattamento, il 28% dei pazienti (verso il 9% di quelli trattati con gefitinib o erlotinib), è risultato ancora in corso di terapia e in assenza di segni radiologici di progressione; più della metà dei pazienti trattati con osimertinib è risultata ancora in vita (54% vs 44%) e la percentuale di eventi avversi correlati a EGFR-TKIs di grado ≥ 3 secondo la scala CTCAE¹⁷ è risultata pari al 18% per osimertinib vs 29% per il braccio di controllo¹⁶.

La superiorità di osimertinib in termini di sopravvivenza complessiva rispetto agli EGFR-TKIs di prima

generazione, deve tenere in considerazione l'elevato numero di pazienti assegnati al braccio di controllo che a progressione sono risultati T790M+ e hanno proseguito il trattamento, come da linee guida, con osimertinib (31%). Il crossover post-progressione potrebbe essere uno dei fattori che ha garantito a questo sottogruppo di pazienti una sopravvivenza complessiva precedentemente mai raggiunta, avvalorando l'efficacia di osimertinib nei soggetti pretrattati.

I risultati recentemente ottenuti rafforzano quindi il ruolo di osimertinib come strategia di trattamento *upfront* per il NSCLC EGFR-mutato in stadio avanzato, confermandone l'indubbia efficacia e facilità di impiego nella pratica clinica. Nonostante ciò, lo studio FLAURA presenta ancora alcune questioni aperte: non ha infatti considerato le mutazioni dell'EGFR "non comuni" (consentendo l'arruolamento unicamente di pazienti con alterazione molecolare dell'esone 19 e/o 21), non ha effettuato un confronto diretto tra osimertinib e gli EGFR-TKIs di seconda generazione (esclusi dal braccio di controllo) e, nonostante il vantaggio di 6,8 mesi offerto da osimertinib *upfront* in termini di sopravvivenza, non chiarisce la strategia terapeutica ottimale per questi pazienti (osimertinib *upfront* seguito da chemioterapia al momento della progressione verso EGFR-TKIs in sequenza seguiti dalla chemioterapia). In conclusione, essendosi con osimertinib definita una nuova era terapeutica nella prima linea di trattamento per i pazienti affetti da NSCLC EGFR-mutato, la ricerca dovrà ora concentrarsi sul "what next", meglio esplorando i meccanismi di resistenza acquisita ad osimertinib e la possibilità di impiego, a seguire, di farmaci quali gli inibitori del *check-point* del sistema immunitario e gli anti-angiogenici, anche a fronte della dimostrata superiorità in termini di sopravvivenza complessiva e libera da malattia della associazione terapeutica carboplatino/paclitaxel/bevacizumab più atezolizumab rispetto al braccio di trattamento con sola chemioterapia e bevacizumab anche nei pazienti EGFR-mutati¹⁸. Una nuova sequenza terapeutica ottimale, con il posizionamento *upfront* di osimertinib diventa una priorità della ricerca pneumo-oncologica per i pazienti con NSCLC EGFR-mutato di nuova diagnosi.

Bibliografia

- 1 Couraud S, Zalcman G, Milleron B, et al. *Lung cancer in never smokers - a review*. Eur J Cancer 2012;48:1299-311.
- 2 Chapman AM, Sun KY, Ruestow P, et al. *Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: meta-analysis and comparison of never and ever smokers*. Lung Cancer 2016;102:122-34.
- 3 Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*. N Engl J Med 2010;362:2380-8.
- 4 Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol 2012;13:239-46.
- 5 Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. *Gefitinib versus cis-*

platin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.

- ⁶ Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141-51.
- ⁷ Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. *Eur Respir Rev* 2014;23:356-66.
- ⁸ Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-99.
- ⁹ Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol* 2017;35:1288-96.
- ¹⁰ Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1643-52.
- ¹¹ Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-40.
- ¹² Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:841-9.
- ¹³ Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
- ¹⁴ Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res* 2016;22:5130-40.
- ¹⁵ Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25.
- ¹⁶ Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): final overall survival analysis. Presented at ESMO Congress 2019, Barcelona.
- ¹⁷ Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE): <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>; Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 31, 2003, Publish Date: December 12, 2003.
- ¹⁸ Reck M, Mok T, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMPow-er150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:387-401.

Enrica Capelletto dichiara i seguenti conflitti di interesse: partecipazione ad advisory board e attività di consulenza per Boehringer Ingelheim e AstraZeneca.

Silvia Novello dichiara i seguenti conflitti di interesse: attività di consulenza, *speaker bureau*, *advisory board* per Eli Lilly, MSD, Roche, BMS, Takeda, Pfizer, Abbvie, Celgene, AstraZeneca e Boehringer Ingelheim.



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica



Dipartimento di Medicina Interna
S.O.D. di Pneumologia

Master Universitario II Livello PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

Ancona - Anno accademico 2019/2020

Didattica innovativa, strutturata in 8 Corsi integrati organizzati in lezioni teorico-pratiche: frequenza sala endoscopica, casi clinici in live session, esercitazioni pratiche su simulatori, esami endoscopici trasmessi in streaming

In collaborazione con



Coordinatore Prof. Stefano Gasparini

Università Politecnica delle Marche
Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica

Segreteria Organizzativa in convenzione con
Università Politecnica delle Marche



T +39 02 36590376 | F +39 02 67382337
master2020@aiporicerche.it

Iscrizioni aperte sul sito

www.univpm.it/Entra/Didattica/Master_Universitari