

OSIMERTINIB CON/SIN QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO EGFRm (FLAURA2)

Prof Pasi A. Jänne¹, Prof David Planchard², Prof Ying Cheng³, Dr James Chih-Hsin Yang⁴, Dr Noriko Yanagitani⁵, Prof Sang-We Kim⁶, Dr Shunichi Sugawara⁷, Dr Yan Yu⁸, Dr Yun Fan⁹, Dr Sarayut Lucien Geater¹⁰, Dr Konstantin Laktionov¹¹, Dr Chee Khoo Lee¹², Prof Natalia Valdiviezo¹³, Prof Samreen Ahmed¹⁴, Dr Jean-Marc Aurel¹⁵, Dr Igor Andrasina¹⁶, Dr Jonathan Goldman¹⁷, Dr Dana Ghiorgiu¹⁸, Dr Dakshayani Kulkarni¹⁸, Dr Xiangning Huang¹⁹, Prof Kunihiko Kobayashi²⁰

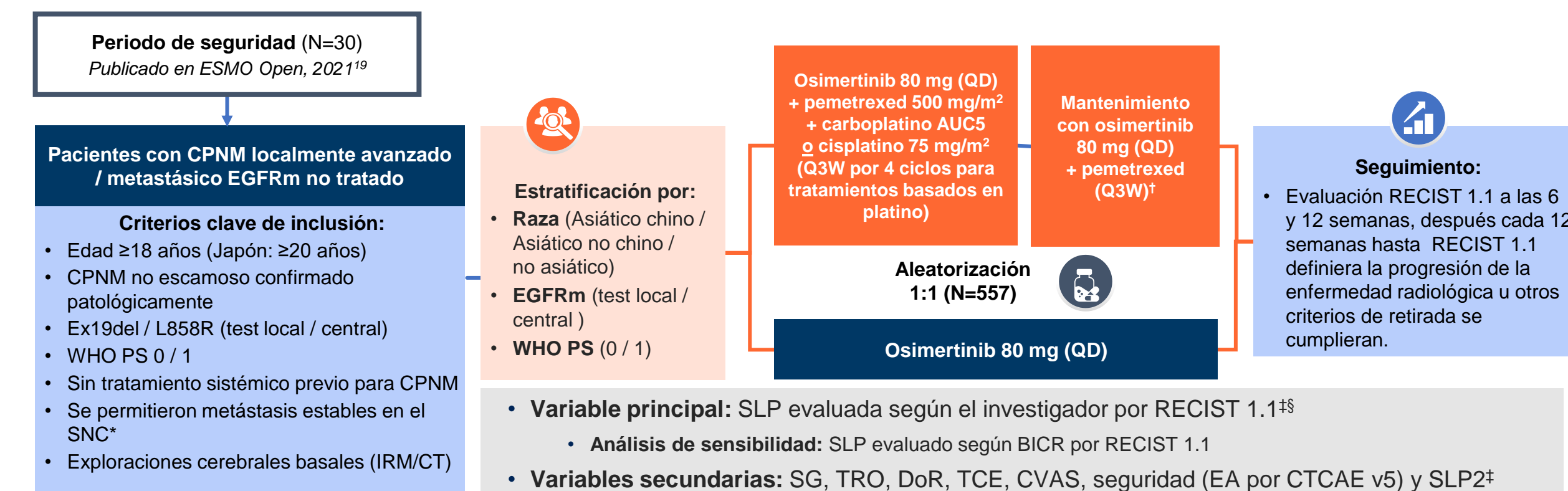
¹Department of Medical Oncology, Lowe Center for Thoracic Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, EEUU; ²Department of Medical Oncology, Institut Gustave Roussy, Thoracic Unit, Villejuif, Francia; ³Department of Thoracic Oncology, Jilin Cancer Hospital, Changchun, China; ⁴Department of Oncology, National Taiwan University Hospital and Cancer Center, Taipei, Taiwan; ⁵Department of Thoracic Medical Oncology, The Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokio, Japón; ⁶Department of Oncology, Asan Medical Center, Seul, República de Corea; ⁷Department of Pulmonary Medicine, Sendai Kousei Hospital, Hirosemachi, Aoba-ku, Sendai City, Prefectura Miyagi, Japón; ⁸Department of Medical Oncology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, China; ⁹Department of Medical Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, China; ¹⁰Department of Internal Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai District, Songkhla, Tailandia; ¹¹Federal State Budgetary Institution, "N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscú, Rusia; ¹²Department of Medical Oncology, Cancer Care Centre, St. George Hospital, Kogarah, Australia; ¹³Department of Medical Oncology, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Surquillo, Perú; ¹⁴Department of Medical Oncology, University Hospitals of Leicester, Leicester, UK; ¹⁵Department of Clinical Oncology, Rondebosch Oncology Centre, Rondebosch, Cape Town, Sudáfrica; ¹⁶Department of Radiotherapy and Oncology, Východoslovenský Onkologický Ústav, Košice, Eslovaquia; ¹⁷David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, EEUU; ¹⁸Department of Oncology Research & Development, AstraZeneca, Cambridge, UK; ¹⁹Department of Oncology Biometrics, AstraZeneca, Cambridge, UK; ²⁰Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, Saitama, Japón

Introducción

- Los EGFR-TKIs son el estándar de tratamiento de primera línea del CPNM avanzado EGFRm^{1,2}, sin embargo, a pesar de su eficacia, la mayoría de los pacientes progresan después del tratamiento,^{3,4} y los factores clínicos asociados a un mal pronóstico incluyen metástasis en el SNC o la mutación L858R⁵⁻⁷.
- Osimertinib, un EGFR-TKI de tercera generación con actividad en el SNC, es el tratamiento de primera línea preferido para el CPNM avanzado EGFRm debido al beneficio superior en la SLP/SG con osimertinib frente a otros EGFR-TKIs en el estudio FLAURA^{1-4, 8-12}.
- Los datos clínicos sobre la combinación de EGFR-TKIs de primera generación con quimioterapia han sugerido una mayor eficacia¹³⁻¹⁷.
- Recientemente, osimertinib junto con platino-pemetrexed mostró una actividad alentadora en el estudio fase II OPAL en pacientes japoneses con CPNM avanzado EGFRm no tratado (TRO 90,9% [IC del 95% 84,0, 97,8]; mediana de SLP de 31,0 meses [IC del 95% 26,8, NC])¹⁸; sin embargo, esta combinación no ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado.

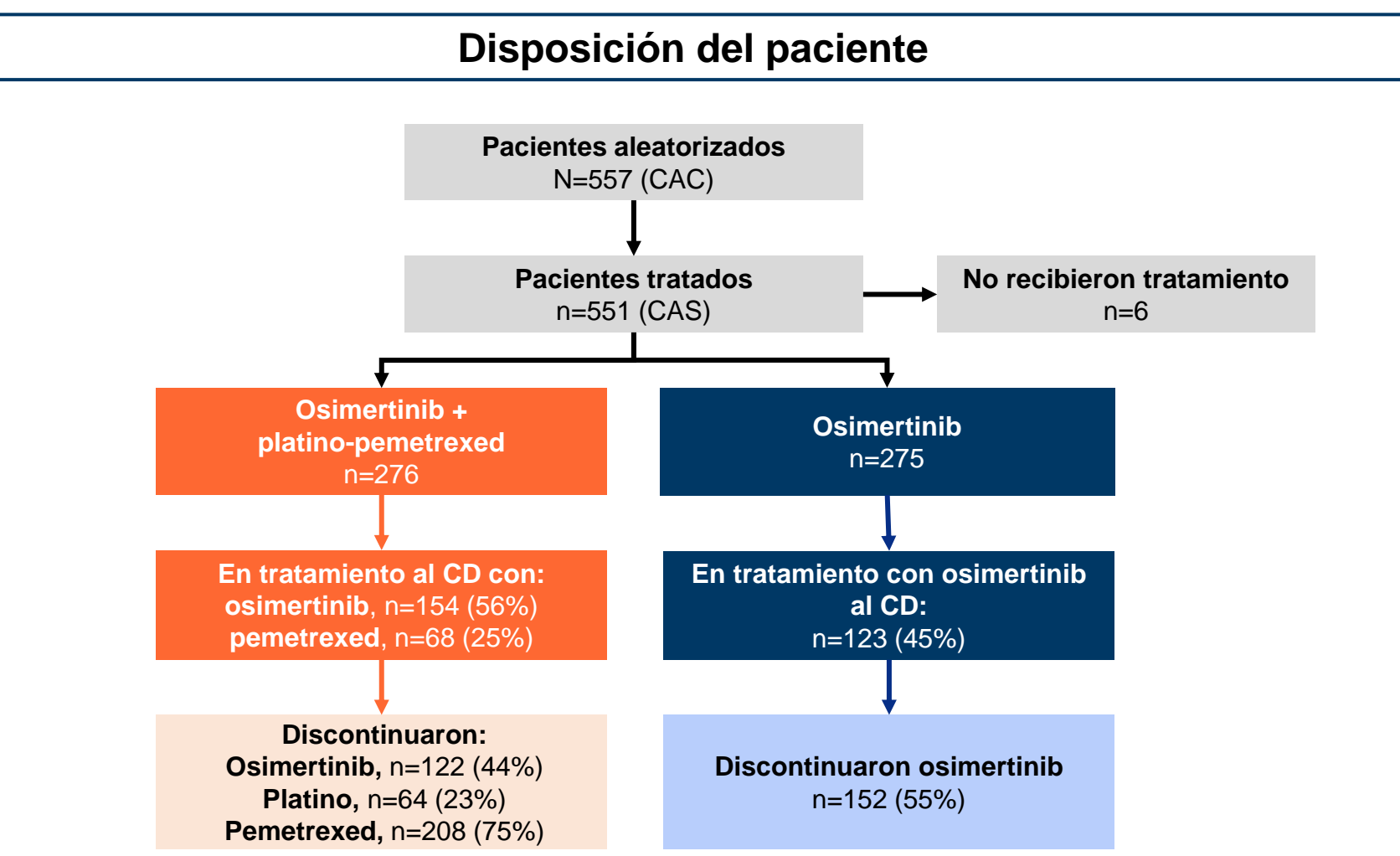
El estudio global, abierto y aleatorizado FLAURA2 (NCT04035486) evalúa la eficacia y seguridad de osimertinib en combinación con platino-pemetrexed vs osimertinib en monoterapia como tratamiento de primera línea para el CPNM avanzado EGFRm.

Diseño del estudio fase III FLAURA2



*No requerir esteroides durante al menos dos semanas; †El mantenimiento con pemetrexed continuó hasta que se cumplió el criterio de discontinuación; ‡Análisis de eficacia en el conjunto de análisis completo, definido como todos los pacientes aleatorizados al tratamiento del estudio, independientemente del tratamiento realmente recibido, y análisis de seguridad en el conjunto de análisis de seguridad, definido como todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio (un paciente que fue asignado al azar a osimertinib más platino-pemetrexed solo recibió osimertinib y, por lo tanto, se incluyó en el conjunto de análisis de seguridad de osimertinib como monoterapia); §El estudio (paciente que no pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la SLP suponiendo un HR=0,68 con un nivel de significación bilateral del 5%.

Resultados



La progresión de la enfermedad y los EA fueron las causas más comunes de discontinuación de cualquier tratamiento del estudio*
*La progresión incluye tanto la progresión objetiva de la enfermedad RECIST 1.1 como la progresión subjetiva de la enfermedad.

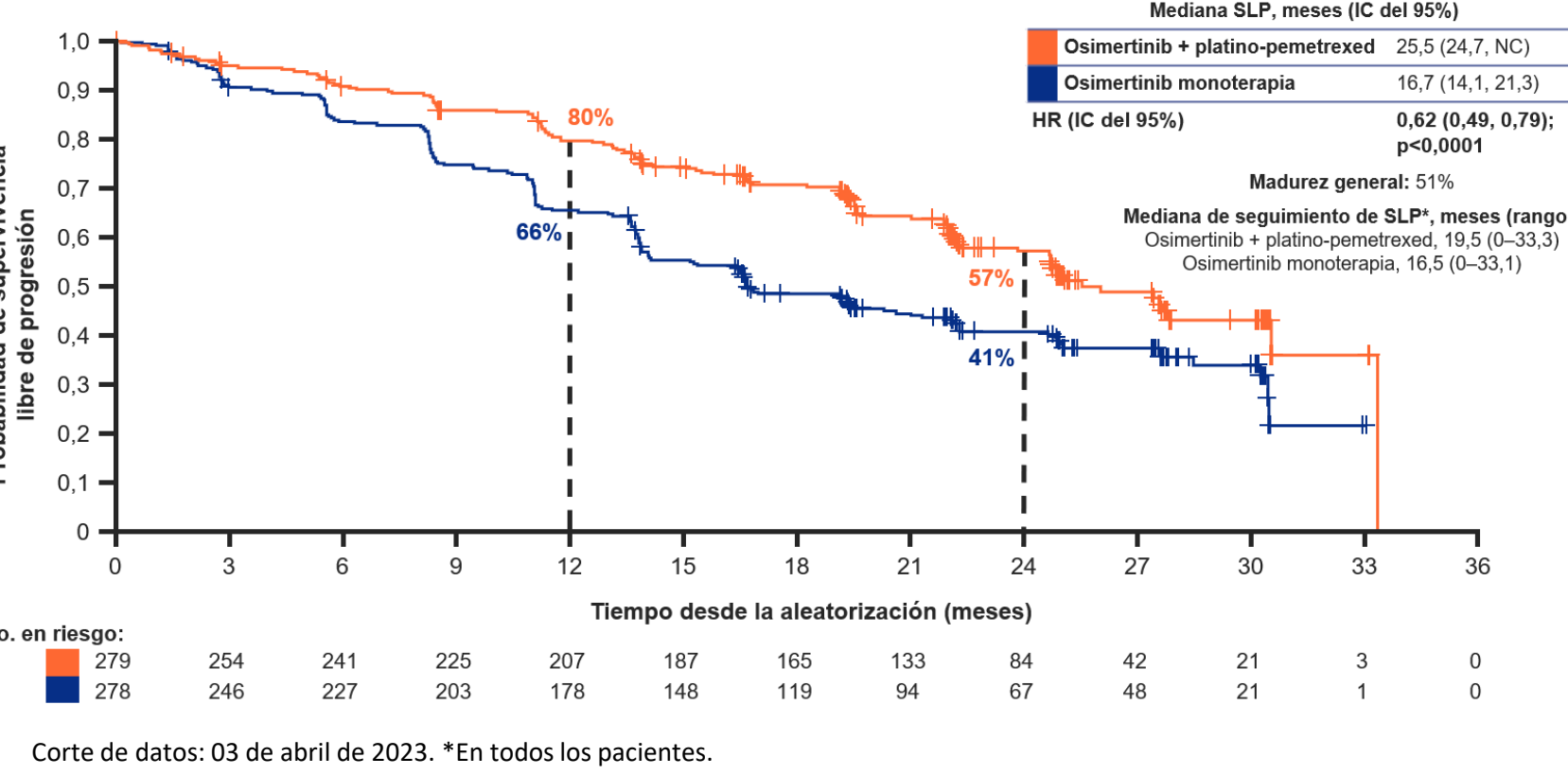
Tabla 1. Características basales

Características, %*	Osimertinib + platino-pemetrexed (n=276) [†]	Osimertinib monoterapia (n=278) [†]
Sexo: hombre / mujer	38 / 62	39 / 61
Edad: mediana (rango), años	61 (26-83)	62 (30-85)
Raza: asiático chino / asiático no chino / no asiático / perdido	25 / 39 / 35 / <1	25 / 38 / 36 / 1
WHO PS: 0 / 1 [†]	37 / 62	37 / 63
Hábito tabáquico: nunca / fumador / exfumador	67 / 1 / 31	65 / 1 / 33
Histología: adenocarcinoma / adenoescamoso / otro	99 / 1 / 1	99 / 0 / 1
Mutación EGFR a la aleatorización [§] : Ex19del / L858R	61 / 38	60 / 38
Localmente avanzado / metastásico	5 / 95	3 / 97
Metástasis extratorácicas [¶]	53	54
Metástasis del SNC	42	40
Tamaño basal del tumor, media (DE) / mediana (rango), mm	65 (42) / 57 (10-284)	64 (39) / 57 (11-221)

Corte de datos: 03 de abril de 2023. *Porcentajes calculados y redondeados al número entero más cercano. †Tres pacientes en cada brazo fueron asignados al azar a cualquiera de los brazos de tratamiento, pero no recibieron el tratamiento del estudio. ‡Un paciente tenía WHO PS de 2. §Test de mutación del EGFR central y local; tres pacientes en el grupo de osimertinib + platino-pemetrexed y un paciente en el grupo de monoterapia tenían mutaciones Ex19del y L858R. Un paciente en el grupo de osimertinib + platino-pemetrexed y dos pacientes en el grupo de monoterapia tenían mutaciones del EGFR desconocidas o no detectadas. ¶Las metástasis viscerales extratorácicas incluyeron metástasis en el SNC.

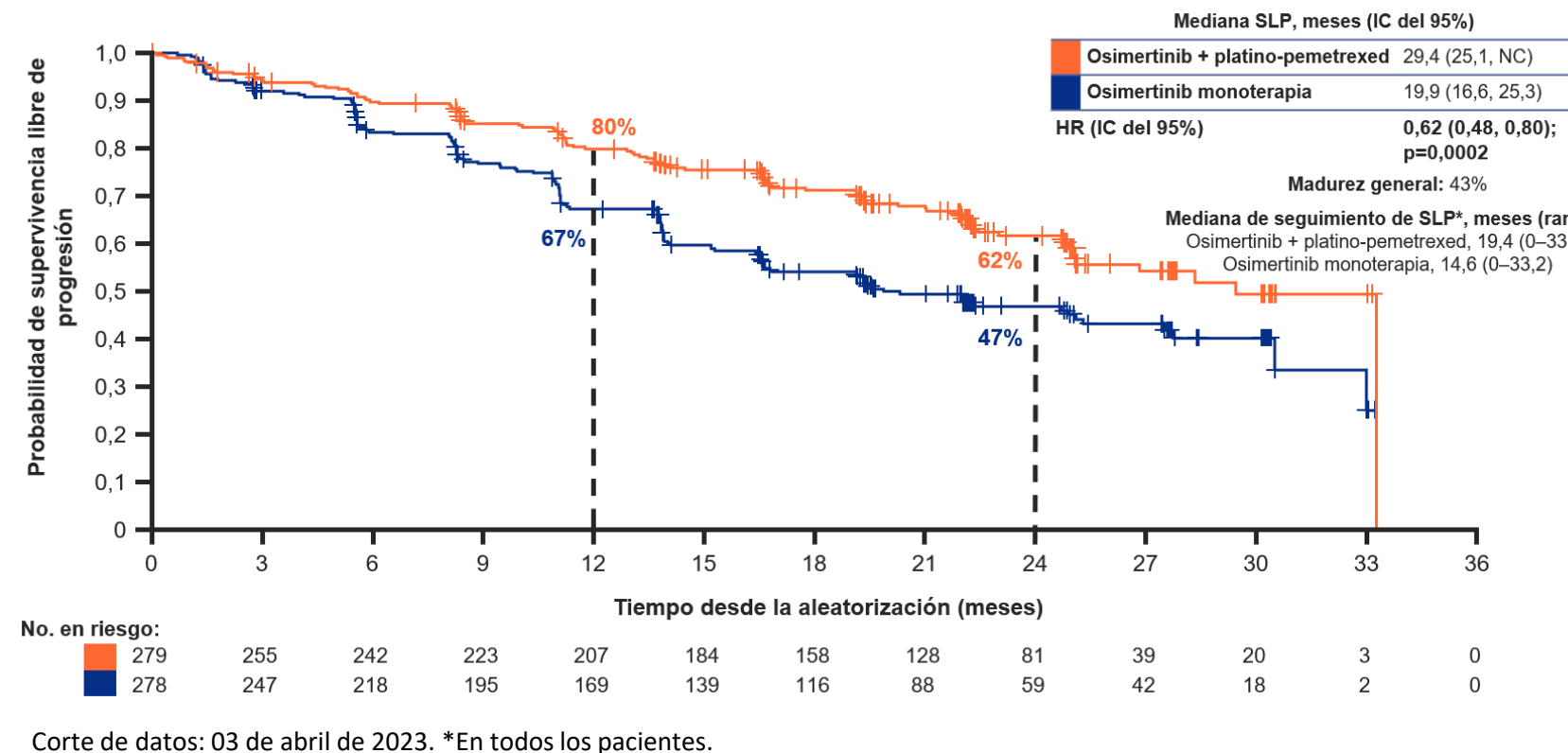
Gráfica 1. Supervivencia libre de progresión según investigador

La mediana de SLP mejoró en aproximadamente 8,8 meses con osimertinib más platino-pemetrexed versus osimertinib en monoterapia.

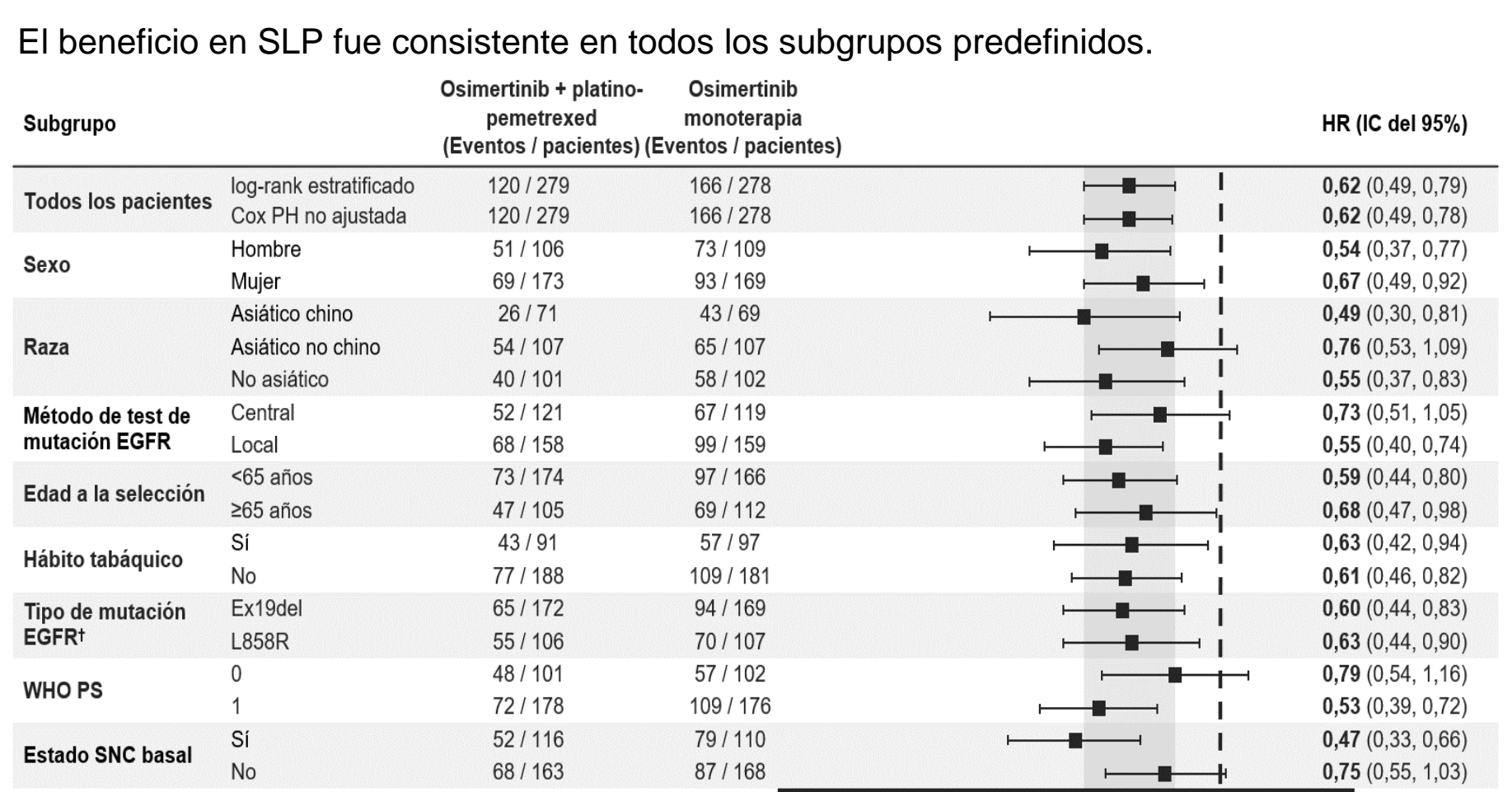


Gráfica 2. Supervivencia libre de progreso según BICR

La mediana de SLP mejoró en aproximadamente 9,5 meses con osimertinib más platino-pemetrexed versus osimertinib en monoterapia.

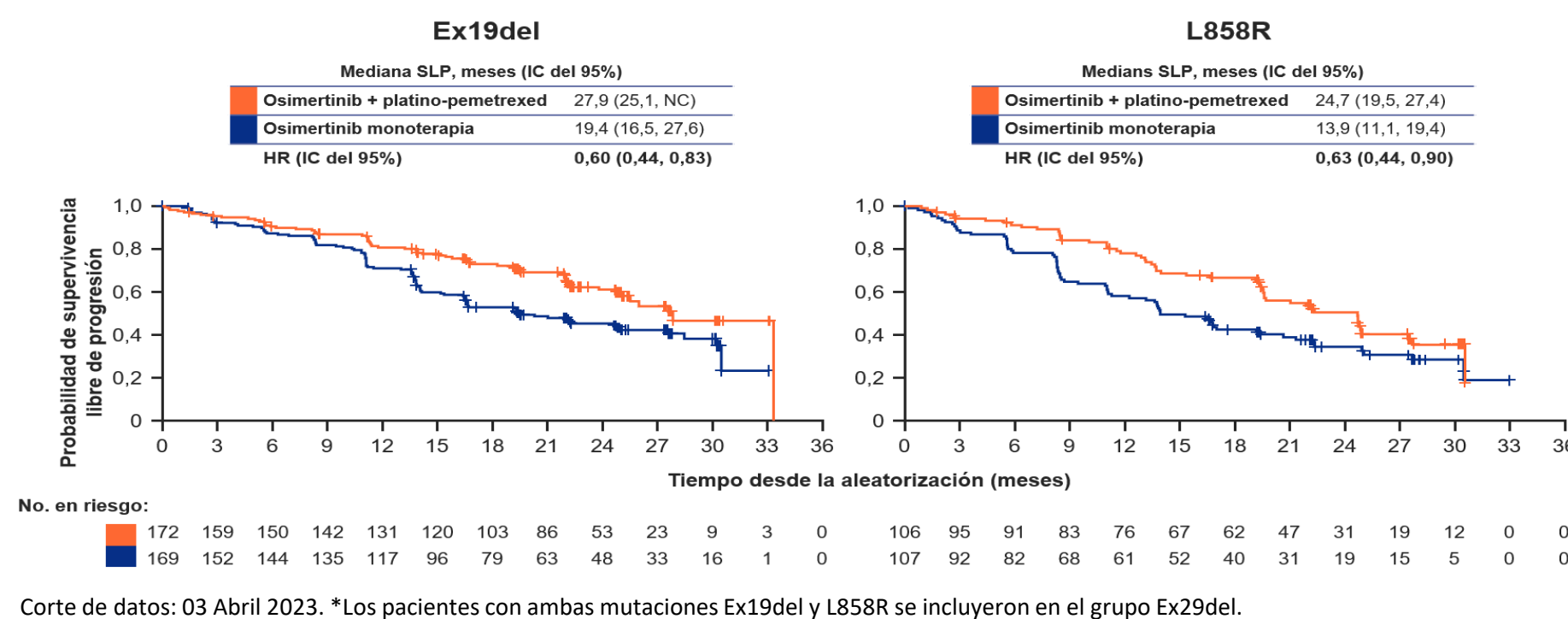


Gráfica 3. SLP según el investigador por subgrupos*



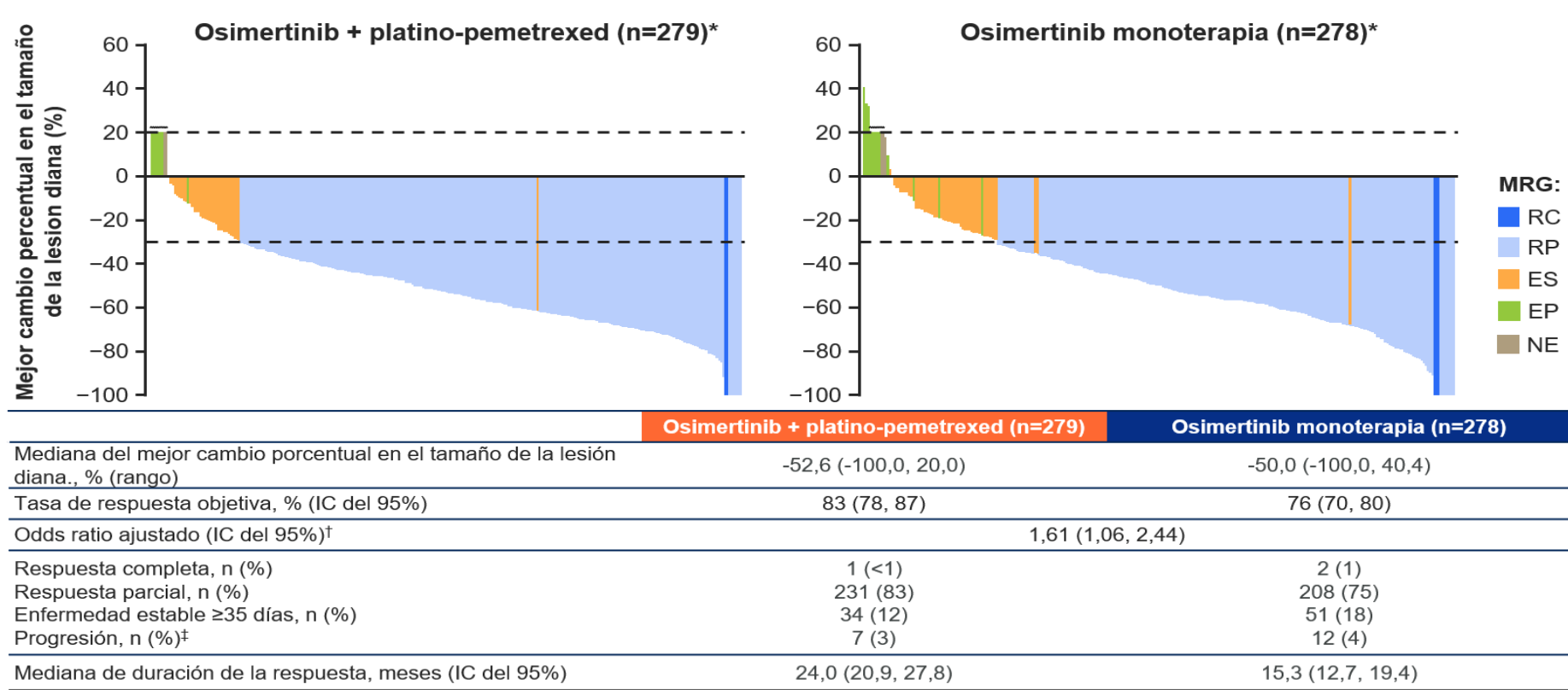
Corte de datos: 03 de abril de 2023. *No se incluyen dos subgrupos adicionales realizados para cumplir con los requisitos regulatorios para el diagnóstico: mutaciones de EGFR mediante la prueba de tejido central cobas* y mutaciones de EGFR mediante la prueba central cobas* ADnct. *Para el tipo de mutación de EGFR, se incluyeron los pacientes con Ex19del y L858R en el grupo Ex19del.

Gráfica 5. SLP según investigador por tipo de mutación de EGFR basal*



Corte de datos: 03 Abril 2023. *Los pacientes con ambas mutaciones Ex19del y L858R se incluyeron en el grupo Ex19del.

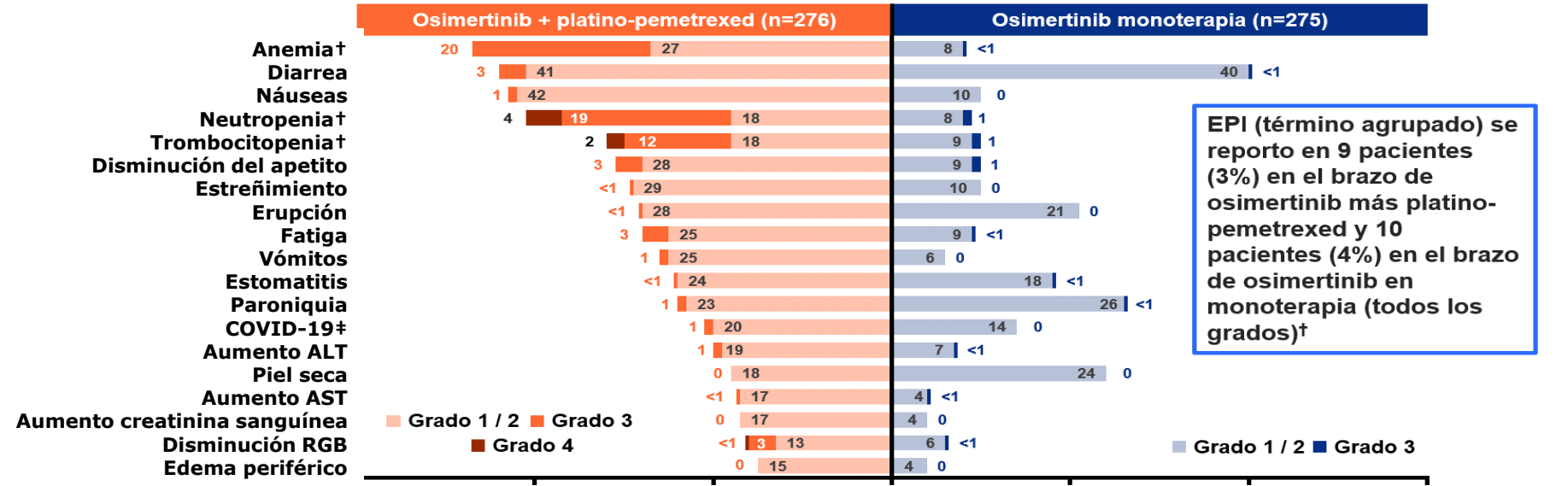
Gráfica 7. Respuesta tumoral según el investigador



Corte de datos: 03 de abril de 2023. *En general, 275 pacientes del brazo de osimertinib + platino-pemetrexed y 276 del brazo de osimertinib en monoterapia tuvieron el mejor cambio porcentual disponible en el tamaño de la lesión diana, incluidos los valores imputados, indicados con * en las gráficas; el mejor cambio porcentual se imputará como +20% si se sabe que el paciente ha fallecido, tiene nuevas lesiones/progresión de lesiones o se ha retirado debido a la enfermedad progresiva y no tiene datos de lesiones evaluables sobre la lesión diana antes o durante la enfermedad progresiva; *Realizado mediante una regresión logística estratificada por raza, WHO PS y método de prueba de tejido. †Progresión o muerte en ausencia de progresión.

Gráfico 8. Eventos adversos comunes (≥ 15 de los pacientes)*

De los EA más comunes (que ocurren en ≥15% de los pacientes en cualquier grupo), todos los EA de grado 4 en el grupo de osimertinib más platino-pemetrexed fueron toxicidades hematológicas, conocidas por estar asociadas con la quimioterapia. No hubo EA comunes de grado 4 en el brazo de monoterapia.



Corte de datos: 03 de abril de 2023. *En EA comúnmente notificados, definidos como aquellos que ocurren en >15% de los pacientes en cualquier brazo de tratamiento, según los términos preferidos de MedDRA (a menos que se indique en un término agrupado de los mismos conceptos médicos); †término agrupado: anemia/diminución de la hemoglobina, trombocitopenia/diminución del recuento de plaquetas, neutropenia/diminución del recuento de neutrófilos y EPI/neumonitis/neumonitis organizada (según términos preferidos); ‡De los EA comunes (≥15% de los pacientes), se notificó un EA de grado 5 de COVID-19 en el grupo de osimertinib más platino-pemetrexed.

Conclusiones

- Osimertinib en combinación con platino-pemetrexed ha demostrado una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la SLP con respecto a osimertinib en monoterapia en pacientes con CPNM avanzado EGFRm (HR: 0,62)
- Mediana de SLP evaluada por el investigador: 25,5 meses versus 16,7 meses (mejora de ~8,8 meses)
- Mediana de SLP evaluada por BICR: 29,4 meses versus 19,9 meses (mejora de ~9,5 meses).
- Los beneficios de SLP fueron consistentes en todos los subgrupos predefinidos.
- Los datos de SLP2 y SG son inmaduros en este análisis intermedio.
- Los perfiles de seguridad fueron los esperados para cada tratamiento y fueron manejables con la práctica médica estándar.
- Otros análisis en curso incluyen la respuesta y progresión por BICR del SNC, resultados reportados por los pacientes, variables post-progresión y análisis de ADnct (mecanismos de resistencia y dinámica de ADnct).

Osimertinib más platino-pemetrexed ofrece una nueva opción de tratamiento en primera línea para pacientes con CPNM avanzado EGFRm

Referencias 1. Hendriks et al. Ann Oncol 2023;34:3339-57; 2. Hanna et al. J Clin Oncol 2021;39:1040-91; 3. Soria et al. N Engl J Med 2019;381:133-45; 4. Ramalingam et al. N Engl J Med 2020;382:41-50; 5. Bhatt et al. J Glob Oncol 2016;3:209-17; 6. Peters et al. Cancer Treat Rev 2016;45:139-62; 7. Lee CK. J Natl Cancer Inst 2017;109:djw279; 8. Cross et al. Cancer Discov 2014;4:1046-61; 9. Mok et al. N Engl J Med 2017;376:629-40; 10. Wu et al. N Engl J Med 2020;383:1711-23; 11. Wu et al. J Clin Oncol 2018;36:2702-09; 12. Reungtawattana et al. J Clin Oncol 2018;36:3290-97; 13. Hosomi et al. J Clin Oncol 2020;38:115-23; 14. Noronha et al. J Clin Oncol 2019;37:124-36; 15. Oizumi et al. ESMO Open 2018;3:e000313; 16. Sugawara et al. Ann Oncol 2015;26:808-94; 17. Hou et al. JAMA Netw Open 2023;6:e225050; 18. Saito et al. Eur J Cancer 2023;165:83-93; 19. Planchard et al. ESMO Open 2021;6:100271