

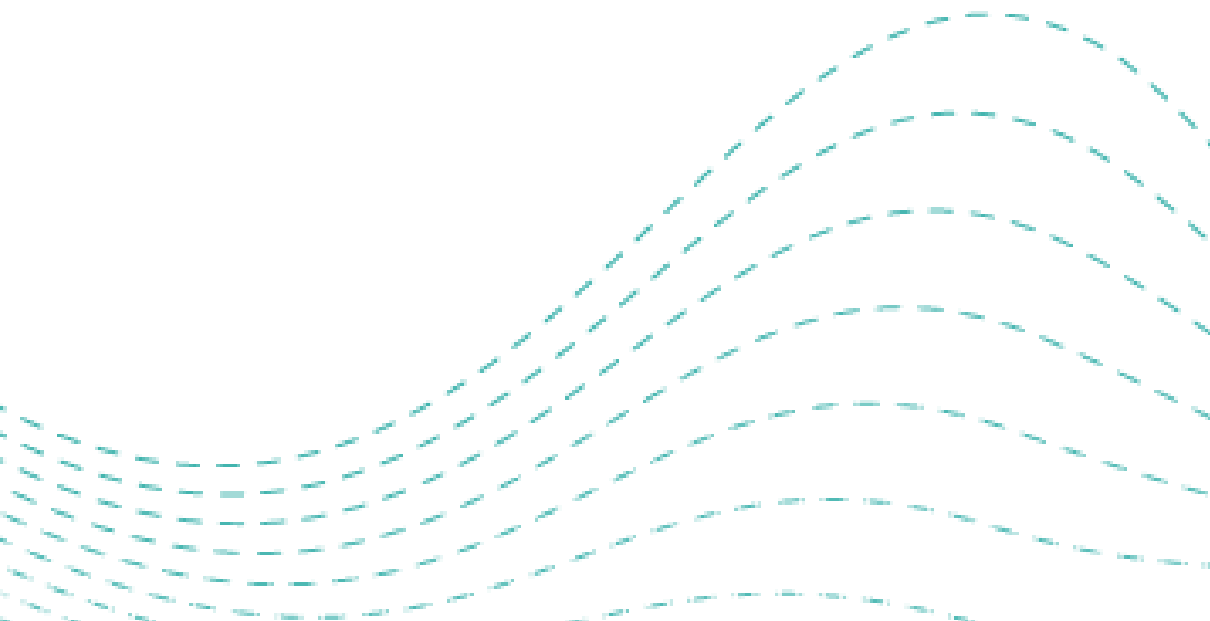


CAPÍTULO 10

Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D *et al*; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.

por **Samira Mascarenhas**

Oncologista clínica na Oncologia D'Or – regional Bahia; diretora executiva do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)



ABSTRACT

BACKGROUND

Osimertinib is a third-generation, irreversible tyrosine kinase inhibitor of the epidermal growth factor receptor (EGFR-TKI) that selectively inhibits both EGFR-TKI-sensitizing and EGFR T790M resistance mutations. A phase III trial compared first-line osimertinib with other EGFR-TKIs in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). The trial showed longer progression-free survival with osimertinib than with the comparator EGFR-TKIs (hazard ratio for disease progression or death, 0.46). Data from the final analysis of overall survival have not been reported.

METHODS

In this trial, we randomly assigned 556 patients with previously untreated advanced NSCLC with an EGFR mutation (exon 19 deletion or L858R allele) in a 1:1 ratio to receive either osimertinib (80mg once daily) or one of two other EGFR-TKIs (gefitinib at a dose of 250mg once daily or erlotinib at a dose of 150mg once daily, with patients receiving these drugs combined in a single comparator group). Overall survival was a secondary end point.

RESULTS

The median overall survival was 38.6 months (95% CI; 34.5-41.8) in the osimertinib group and 31.8 months (95% CI; 26.6-36) in the comparator group (hazard ratio for death, 0.80; 95.05% CI; 0.64-1.0; $p=0.046$). At three years, 79 of 279 patients (28%) in the osimertinib group and 26 of 277 (9%) in the comparator group were continuing to receive a trial regimen; the median exposure was 20.7 months and 11.5 months, respectively. Adverse events of grade 3 or higher were reported in 42% of the patients in the osimertinib group and in 47% of those in the comparator group.

CONCLUSIONS

Among patients with previously untreated advanced NSCLC with an EGFR mutation, those who received osimertinib had longer overall survival than those who received a comparator EGFR-TKI. The safety profile for osimertinib was similar to that of the comparator EGFR-TKIs, despite a longer duration of exposure in the osimertinib group.

ANÁLISE DO ESTUDO

O osimertinibe é uma droga de terceira geração, irreversível e inibidora de tirosina-quinase oral que inibe seletivamente tanto mutações de sensibilidade quanto mutações de resistência EGFR p.Thr790Met (T790M) e que mostrou eficácia em pacientes com lesões em sistema nervoso central (SNC). Sua utilização após falha a inibidores de primeira e de segunda geração foi consolidada em estudos anteriores¹.

O estudo FLAURA foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, em pacientes portadores de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), EGFR mutados (deleção 19 ou mutação L858R), que não haviam sido submetidos a tratamento prévios, no qual foi comparada a eficácia e a segurança do osimertinibe com a de outros dois inibidores de tirosina-quinase (gefitinibe ou erlotinibe). O desfecho principal desse estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP), que foi reportada previamente², sendo neste artigo apresentados os dados de sobrevida global (SG), que era o desfecho secundário do estudo³.

Os pacientes foram estratificados de acordo com o status mutacional do EGFR (deleção do éxon 19 ou L858R) e raça (asiática ou não asiática) e foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber osimertinibe oral (80mg, uma vez ao dia) ou um comparador (gefitinibe na dose de 250mg, uma vez ao dia, ou erlotinibe na dose de 150mg, uma vez ao dia) até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento pelo paciente. Pacientes no grupo controle poderiam fazer cruzamento para osimertinibe após progressão de doença e documentação da presença de mutação de resistência T790M³.

Um total de 556 pacientes foram submetidos à randomização (279 para receber osimertinibe e 277 para receber um comparador). No grupo comparador, 183 pacientes (66%) receberam gefitinibe e 94 (34%) receberam erlotinibe como tratamento. No momento da análise dos dados, ocorreram 321 mortes (maturidade de 58%), representando o número planejado de eventos e maturidade. O seguimento mediano era de 39 meses. A SG mediana foi superior no braço experimental, sendo de 38,6 meses (IC de 95%; 34,5-41,8) no grupo osimertinibe e de 31,8 meses (IC de 95%; 26,6-36) no grupo comparador (HR para óbito: 0,8; IC de 95,05%; 0,64-1; p=0,046)³.

Metástase em SNC em pacientes com EGFR mutado é uma preocupação. Neste estudo, foi permitida a inclusão de pacientes com metástases em SNC e a SLP nesse grupo também foi superior (HR=0,48). No total, 133 pacientes (48%) no tratamento com osimertinibe e 180 (65%) no grupo comparador iniciaram uma primeira terapia subsequente, sendo que 31% do grupo

comparador recebeu osimertinibe como terapia de segunda linha. Do ponto de vista de segurança, 98% de ambos os braços tiveram eventos adversos relatados, sendo os mais comuns: diarreia, acne e paroníquia. Não houve diferença significativa de gravidade de eventos adversos entre os grupos³.

A partir deste estudo, o inibidor de tirosina-quinase de terceira geração passou a ser o tratamento-padrão em primeira linha para pacientes com CPNPC avançado e mutações de EGFR de sensibilidade. Mais recentemente, combinações terapêuticas com quimioterapia à base de platina e pemetrexede (estudo FLAURA 2)⁴ e com anticorpos biespecíficos (estudo MARIPOSA, combinando amivantamabe e lazertinibe)⁵ vêm demonstrando incremento de SLP para essa população.

MENSAGEM FINAL

O FLAURA foi o primeiro estudo a mostrar benefício em SG com um inibidor de tirosina-quinase de EGFR de terceira geração comparado com inibidores de tirosina-quinase de primeira geração no CPNPC. Também reafirmou o papel importante na proteção de SNC dessa classe de drogas. Desafios ainda permanecem em relação ao desenvolvimento de resistência.

REFERÊNCIAS

1. Mok, TS, Wu Y-L, Ahn M-J *et al*. Osimertinib or platinum-pemetrexed In EGFR T790-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:629-40.
2. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J *et al*; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
3. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D *et al*; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
4. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y *et al*; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935-48.
5. Cho BC, Felip E, Hayashi H *et al*. MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib *versus* osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2022;18(6):639-47.