

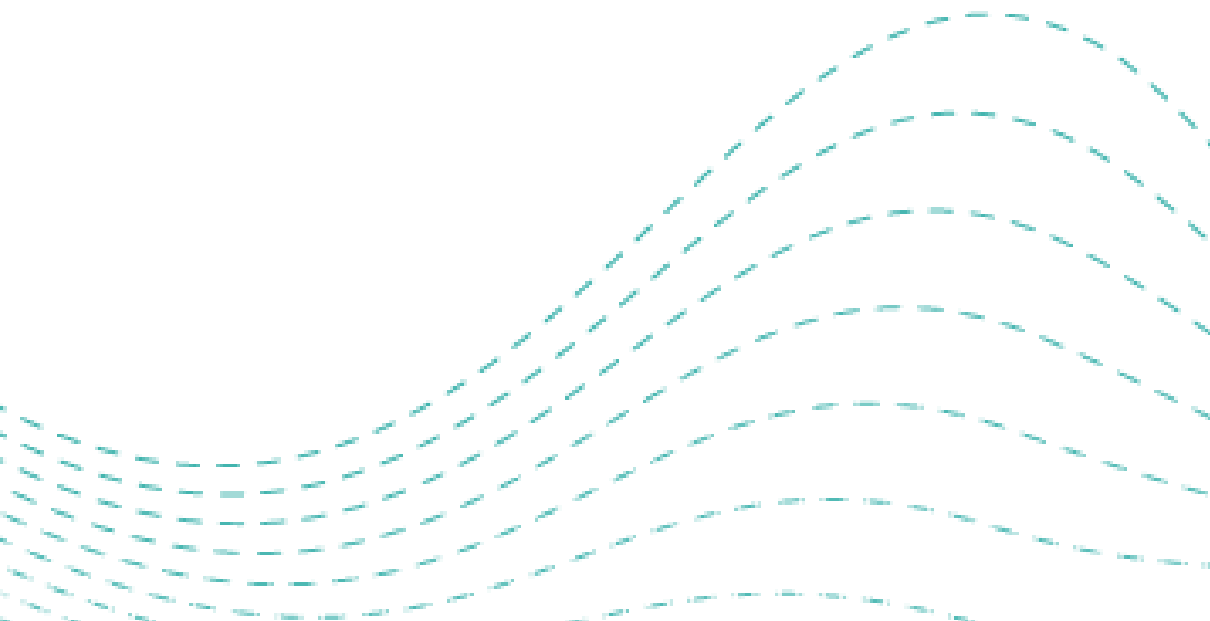


## CAPÍTULO 25

**Wu YL, Tsuboi M, He J *et al*, ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-23.**

por **João Victor Machado Alessi**

*Médico titular do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo*



# ABSTRACT

## BACKGROUND

Osimertinib is standard-of-care therapy for previously untreated epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). The efficacy and safety of osimertinib as adjuvant therapy are unknown.

## METHODS

In this double-blind, phase III trial, we randomly assigned patients with completely resected EGFR mutation-positive NSCLC in a 1:1 ratio to receive either osimertinib (80mg once daily) or placebo for three years. The primary end point was disease-free survival among patients with stage II to IIIA disease (according to investigator assessment). The secondary end points included disease-free survival in the overall population of patients with stage IB to IIIA disease, overall survival, and safety.

## RESULTS

A total of 682 patients underwent randomization (339 to the osimertinib group and 343 to the placebo group). At 24 months, 90% of the patients with stage II to IIIA disease in the osimertinib group (95% CI; 84%-93%) and 44% of those in the placebo group (95% CI; 37%-51%) were alive and disease-free (overall hazard ratio for disease recurrence or death, 0.17; 99.06% CI; 0.11-0.26;  $p<0.001$ ). In the overall population, 89% of the patients in the osimertinib group (95% CI; 85%-92%) and 52% of those in the placebo group (95% CI; 46%-58%) were alive and disease-free at 24 months (overall hazard ratio for disease recurrence or death, 0.20; 99.12% CI; 0.14-0.30;  $p<0.001$ ). At 24 months, 98% of the patients in the osimertinib group (95% CI; 95%-99%) and 85% of those in the placebo group (95% CI; 80%-89%) were alive and did not have central nervous system disease (overall hazard ratio for disease recurrence or death, 0.18; 95% CI; 0.10-0.33). Overall survival data were immature; 29 patients died (nine in the osimertinib group and 20 in the placebo group). No new safety concerns were noted.

## CONCLUSIONS

In patients with stage IB to IIIA EGFR mutation-positive NSCLC, disease-free survival was significantly longer among those who received osimertinib than among those who received placebo.

## ANÁLISE DO ESTUDO

O estudo ADAURA comparou o tratamento adjuvante com osimertinibe *versus* placebo em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) ressecado, em estágio IB (tumores  $\geq 4$ cm) a IIIA, com mutações ativadoras (ex19del ou L858R) no gene EGFR, que poderiam ter recebido quimioterapia adjuvante prévia. Este estudo, cujo recrutamento foi encerrado antecipadamente a pedido do Comitê Independente de Monitoramento de Dados após uma análise não planejada ter revelado uma diferença altamente significativa na sobrevida livre de doença (SLD) quando os pacientes estavam em terapia com uma mediana de aproximadamente 22 meses, foi apresentado com grande alarde na sessão plenária da Reunião Anual da American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2020 e publicado no *New England Journal of Medicine* (NEJM)<sup>1</sup>.

Embora outros estudos com inibidores de tirosina-quinase de primeira geração tenham demonstrado ganhos em SLD, no estudo ADAURA, a redução relativa no risco de recorrência ou morte foi de impressionantes 87%. É importante mencionar que o ganho foi consistente em diferentes subgrupos de interesse, incluindo sexo, idade, estadiamento pela 7ª edição da AJCC (IB, II e IIIA), subtipo da mutação (del19 ou L858R) e independentemente se os pacientes haviam recebido quimioterapia adjuvante ou não<sup>1</sup>.

Pacientes que receberam osimertinibe adjuvante tiveram diminuição nas taxas de recorrências local e à distância e menor incidência de recorrência em sistema nervoso central (SNC) quando comparados ao placebo (1% *versus* 10%). A análise comparativa de eventos aos 24 meses demonstrou que 98% dos pacientes que receberam osimertinibe e 85% dos que receberam placebo estavam vivos e sem evidência de doença em SNC (redução do risco para recorrência em SNC ou morte de 82%)<sup>1</sup>.

A frequência e o tipo de eventos adversos com osimertinibe foram semelhantes aos reportados nos estudos de doença metastática. Não foram reportados eventos fatais no grupo que recebeu osimertinibe, sendo que a descontinuação da medicação devido a eventos adversos ocorreu em 10% dos casos<sup>1</sup>.

Embora este estudo tenha aberto o caminho para a futura aprovação do osimertinibe no tratamento inicial, é importante considerar algumas questões. Em primeiro lugar, a falta de uniformidade no estadiamento com PET-CT e a indisponibilidade de ressonância craniana em muitos centros podem ter introduzido um viés a favor do tratamento proativo. Além disso, apesar do entusiasmo em torno do osimertinibe adjuvante, não devemos negligenciar o benefício na sobrevida global (SG) oferecido pela quimioterapia adjuvante, especialmente em estágios mais avançados da doença. Por fim, a ausência de cruzamento

obrigatório para o grupo que recebeu placebo em relação ao osimertinibe é uma consideração importante.

A atualização do ADAURA, publicada no NEJM em 2023, demonstrou também redução do risco de morte nos estágios II a IIIA, com uma SG em cinco anos de 85% com osimertinibe e de 73% com placebo (HR=0,49; IC de 95,03%; 0,33-0,73;  $p<0,001$ ). Na população geral (com intenção de tratar) a SG em cinco anos foi de 88% com osimertinibe e de 78% com placebo (HR=0,49; IC de 95,03%; 0,34-0,7;  $p<0,001$ )<sup>2</sup>.

Em suma, o estudo ADAURA representa apenas o primeiro passo na era da terapia-alvo para o CPNPC ressecado no cenário adjuvante. Mais recentemente, observamos dados promissores com outra terapia-alvo em tumores com rearranjos do gene ALK.

### MENSAGEM FINAL

O osimertinibe é o primeiro inibidor do receptor tirosina-quinase do fator de crescimento epidérmico (EGFR-TKI) aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento de CPNPC com mutação ativadora no gene EGFR em estágios IB a IIIA completamente ressecado, com a aprovação *fast-track* com base nos resultados do ensaio ADAURA, que mostrou um benefício sem precedentes em SLD.

No entanto, os dados de sobrevida eram até aquele momento em grande parte imaturos. Com evidências anteriores sugerindo que os EGFR-TKIs adjuvantes prolongavam a SLD, mas não a sobrevida, a questão é se poderíamos confiar na SLD para adotar o osimertinibe adjuvante na prática clínica.

Os resultados do ADAURA permitem a reflexão sobre outros temas relevantes nessa área, como indicação e sequência ideal de tratamento, biomarcadores de resposta, padrões de recaída, qualidade de vida e relação custo-eficácia.

### REFERÊNCIAS

1. Wu YL, Tsuboi M, He J *et al*; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-23.
2. Herbst RS, Wu YL, John T *et al*. M. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830-40.