

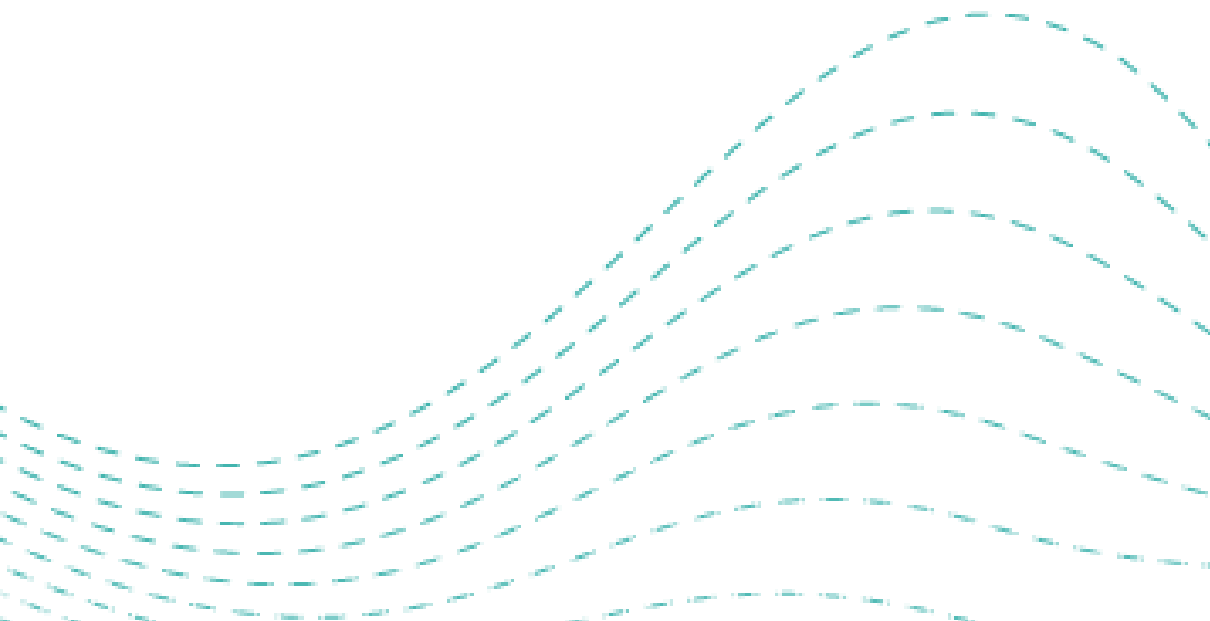


CAPÍTULO 8

Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al; AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med. 2017;376(7):629-40.

por **Bárbara Lafayette**

Oncologista Clínica da Oncologia D'Or, de Pernambuco; coordenadora da residência em Oncologia Clínica do IMIP, de Pernambuco; mestrado em Cuidados Paliativos; membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT), da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) e da American Society of Clinical Oncology (ASCO)



ABSTRACT

BACKGROUND

Osimertinib is an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) that is selective for both EGFR-TKI sensitizing and T790M resistance mutations in patients with non-small cell lung cancer. The efficacy of osimertinib as compared with platinum-based therapy plus pemetrexed in such patients is unknown.

METHODS

In this randomized, international, open-label, phase III trial, we assigned 419 patients with T790M-positive advanced non-small cell lung cancer, who had disease progression after first-line EGFR-TKI therapy, in a 2:1 ratio to receive either oral osimertinib (at a dose of 80mg once daily) or intravenous pemetrexed (500mg/m² of body-surface area) plus either carboplatin (target area under the curve, 5 – AUC5) or cisplatin (75mg/m²) every three weeks for up to six cycles; maintenance pemetrexed was allowed. In all the patients, disease had progressed during receipt of first-line EGFR-TKI therapy. The primary end point was investigator-assessed progression-free survival.

RESULTS

The median duration of progression-free survival was significantly longer with osimertinib than with platinum therapy plus pemetrexed (10.1 months versus 4.4 months; HR=0.30; 95% CI; 0.23-0.41; p<0.001). The objective response rate was significantly better with osimertinib (71%; 95% CI; 65%-76%) than with platinum therapy plus pemetrexed (31%; 95% CI; 24%-40%) (odds ratio for objective response, 5.39; 95% CI; 3.47-8.48; p<0.001). Among 144 patients with metastases to the central nervous system (CNS), the median duration of progression-free survival was longer among patients receiving osimertinib than among those receiving platinum therapy plus pemetrexed (8.5 months versus 4.2 months; HR=0.32; 95% CI; 0.21-0.49). The proportion of patients with adverse events of grade 3 or higher was lower with osimertinib (23%) than with platinum therapy plus pemetrexed (47%).

CONCLUSIONS

Osimertinib had significantly greater efficacy than platinum therapy plus pemetrexed in patients with T790M-positive advanced non-small cell lung cancer (including those with CNS metastases) in whom disease had progressed during first-line EGFR-TKI therapy.

ANÁLISE DO ESTUDO

Os inibidores de tirosina-quinase de primeira geração do EGFR (erlotinibe e gefitinibe) mudaram a história da doença dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático com mutação do EGFR, tornando a testagem molecular a peça-chave nos pacientes metastáticos com histologia não escamosa. Mas, apesar de altas taxas de resposta e sobrevida livre de progressão (SLP) maior que a quimioterapia à base de platina, todos os pacientes acabam progredindo, com mediana de tempo de nove a 13 meses do uso dessas drogas.

A resistência a essas drogas pode ocorrer de várias maneiras e, em 60% dos casos, é por meio do desenvolvimento de uma mutação pontual no EGFR, a T790M¹. O osimertinibe é um inibidor de tirosina-quinase do EGFR de terceira geração de ligação irreversível, com sensibilidade para as mutações sensibilizadoras do EGFR, mas também para a T790M, além de ter ação importante no SNC. Estudos anteriores de fase I e II já haviam demonstrado taxa de resposta objetiva com osimertinibe de 61% a 66% e SLP de 9,6 a 11 meses².

O estudo AURA 3 foi um estudo de fase III randomizado, internacional e aberto, que recrutou entre 2014 e 2015 pacientes com CPNPC metastático ou localmente avançado que haviam progredido após a primeira linha de terapia anti-EGFR com inibidor de tirosina-quinase de primeira geração. Era necessária a confirmação central da presença da mutação T790M de resistência. Todos os pacientes forneciam amostras de sangue no recrutamento para análise por ctDNA para presença de T790M em plasma circulante³.

Pacientes com metástase em SNC estáveis e assintomáticos, sem uso de corticoide, poderiam ser elegíveis. A randomização era realizada 2:1 em osimertinibe 80mg ou pemetrexede 500mg/m² associado a carboplatina ou cisplatina por até seis ciclos. Era permitida a manutenção com pemetrexede até progressão de doença, toxicidade limitante ou solicitação do paciente ou médico. O cruzamento para osimertinibe foi permitido após dezembro de 2014, em uma emenda do protocolo³.

O objetivo principal do estudo foi a SLP e os secundários incluíram taxa de resposta, duração de resposta, taxa de controle da doença, sobrevida global (SG), desfechos reportados pelos pacientes, segurança e efeitos colaterais. Todos os pacientes randomizados foram incluídos na análise por intenção de tratar. Foram randomizados 419 pacientes, 279 no grupo do osimertinibe e 140 para a quimioterapia. As características clínicas e demográficas eram bem balanceadas entre os dois grupos, que, como esperado, eram em sua maioria mulheres asiáticas, não tabagistas e com progressão a uma linha de tratamento. Mais de um terço dos pacientes em cada grupo apresentava metástases em SNC³.

O tempo de seguimento mediano foi de 8,3 meses na época da análise. O objetivo principal de SLP foi superior no grupo do osimertinibe, alcançando 10,1 meses de mediana *versus* 4,4 meses no grupo da quimioterapia (HR=0,30; IC de 95%; 0,23-0,41; $p<0,001$). Na análise predefinida de subgrupos, pacientes com metástase em SNC alcançaram benefício significativo (SLP de 8,5 meses quando comparados com 4,2 meses em quem realizou quimioterapia). Pacientes com diagnóstico por biópsia líquida obtiveram a mesma magnitude de benefício. A taxa de resposta também foi superior no grupo experimental (71% *versus* 31%). Os eventos adversos foram mais frequentes no grupo controle, e como esperado, menos pacientes descontinuaram por toxicidade no grupo do osimertinibe³.

O estudo AURA 3 demonstrou que o uso do osimertinibe, após falha aos inibidores de tirosina-quinase de primeira geração, com mecanismo de resistência definido (desenvolvimento de mutação do T790M), foi mais eficaz em todos os objetivos propostos. Além disso, com perfil de toxicidade mais favorável, muito relevante no tratamento de pacientes com doença não curativa. O estudo também demonstrou ser possível identificar no plasma a mutação de resistência, ponto de especial interesse frente a frequentes dificuldades técnicas e de acesso na rebiópsia tecidual³.

MENSAGEM FINAL

O estudo AURA 3 foi o primeiro a demonstrar o benefício de mais de uma linha de terapia-alvo para os pacientes com CPNPC com mutação do EGFR, além de mostrar a importância do conhecimento dos mecanismos de resistência. Ampliou, assim, o uso da Medicina Personalizada, além de instituir a biópsia líquida como um dos métodos de testagem molecular.

REFERÊNCIAS

1. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N *et al.* Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant lung cancers. *Clin. Cancer Res.* 2013;19:2240-7.
2. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W *et al.* AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-99.
3. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J *et al.*; AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-40.