

Zaznělo na VII. kongrese ČPFS a XXXII. moravskoslezských pneumologických dnech

Nové možnosti terčové léčby v kombinaci s chemoterapií

Přednášela MUDr. Martina Gazdičková

Plicní oddělení, Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice, a. s.

Kombinaci osimertinibu s chemoterapií (ChT) v léčbě pokročilého/metastatického nemalobuněčného karcinomu plic (mNSCLC) věnovala svou přednášku na VII. kongrese ČPFS a XXXII. moravskoslezských pneumologických dnech, které proběhly v září 2024 v Ostravě, MUDr. Gazdičková. Rozebrala design a výsledky studie FLAURA 2, která ukázala, že kombinovaná léčba osimertinibem + ChT na bázi platiny vede v 1. linii léčby mNSCLC s alterací EGFR k významnému prodloužení mediánu přežití bez progresu (PFS) o 9 měsíců v porovnání s monoterapií osimertinibem. Toto prodloužení bylo konzistentní ve všech hodnocených podskupinách, přičemž v podskupině pacientů s metastázami do CNS a v podskupině s nádory s mutací L858R činilo dokonce 11 měsíců. Zatím nezralá data po 3 letech sledování ukazují také významné prodloužení celkového přežití (OS) při přidání ChT k osimertinibu. Bezpečnost této léčby odpovídá známému bezpečnostnímu profilu jednotlivých přípravků, který umějí onkologové dobře řešit. Na závěr prezentovala kazuistiku 42leté pacientky s mNSCLC s mutací EGFR bez mozkových metastáz, u níž léčba osimertinibem + pemetrexedem + karboplatinou podávaná v 1. linii vede během prvních 3 měsíců ke klinickému zlepšení.

Účel studie FLAURA 2

FLAURA 2 byla otevřená studie fáze III, která porovnávala kombinaci osimertinibu s ChT oproti osimertinibu v monoterapii v léčbě mNSCLC s mutací EGFR (1).

Účelem hodnocení bylo ověřit teoretický předpoklad synergických mechanismů účinku k řešení heterogenity nádoru a dosažení silnějšího protinádorového účinku. Osimertinib selektivně cílí na senzitivizující mutace EGFR (delece exonu 19/L858R) a mutaci T790M, která je odpovědná za získanou rezistenci vůči terapii (2, 3). Prochází také intaktní hematoencefalickou bariérou. Chemoterapie na bázi platiny spouští cytotoxické procesy vedoucí k buněčné smrti (4). Pemetrexed narušuje metabolické procesy nezbytné pro buněčnou replikaci.

Hematoencefalická bariéra může být v oblasti mozkové metastázy narušena, což umožňuje průnik některých cytostatik (5, 6).

Design studie

Do studie FLAURA 2 bylo zařazeno 557 pacientů v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0/1) bez předchozí systémové protinádorové léčby. Pacienti mohli mít asymptomatické metastázy v CNS. Byli randomizováni v poměru 1:1 k podávání osimertinibu 80 mg 1x denně v monoterapii nebo v kombinaci s pemetrexedem 500 mg/m² + cisplatinou 75 mg/m² nebo karboplatinou 1. den každého 21denního cyklu, a to po dobu 4 cyklů, přičemž od 5. cyklu pokračovala udržovací léčba osimertinibem + pemetrexedem. Monoterapie osimertinibem nebo kombinace osimertinibu s udržovací

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

AstraZeneca Czech Republic, s. r. o.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(1):55-57

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2024

MUDr. Zuzana Zafarová

zafarova@seznam.cz

léčbou pemetrexedem pokračovala do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním sledovaným parametrem bylo PFS hodnocené zkoušejícím a také při doplňkové analýze nezávislou komisí. Hlavní sekundární sledované parametry zahrnovaly OS, podíl objektivních léčebných odpovědí (ORR) aj.

Populace ve studii

Vstupní demografické charakteristiky byly mezi terapeutickými skupinami vyvážené. Medián věku byl ve skupině s kombinovanou léčbou 61 let a ve skupině s monoterapií osimertinibem 62 let, muži tvořili 38 %, resp. 39 % populace, ECOG PS 0 mělo v obou skupinách 37 % pacientů, srovnatelné bylo i zastoupení typu mutace EGFR (delece exonu 19 u 61 %, resp. 60 % účastníků, L858R u 38 % v obou skupinách), metastázy mělo 95 %, resp. 97 % zařazených, z toho 53 %, resp. 54 % extrathorakální a 42 %, resp. 40 % v CNS, a srovnatelná byla i výchozí velikost nádoru (medián 57 mm) (1).

Výsledky – účinnost

Pokud se týká primárního sledovaného parametru, kombinovaná léčba osimertinibem + ChT prokázala významné prodloužení mediánu PFS o 9 měsíců oproti monoterapii osimertinibem. Podle hodnocení zkoušejícím dosáhl medián PFS 25,5 měsíce s kombinací a 16,7 měsíce při monoterapii (HR 0,62, 95% CI 0,49–0,79, $p < 0,001$). Podle hodnocení nezávislé komise činil medián PFS 29,4 vs. 19,9 měsíce (HR 0,62, 95% CI 0,48–0,80) (1).

Výsledky PFS byly konzistentní ve všech předem specifikovaných podskupinách. Kombinovaná léčba byla spojena s nižším rizikem progresu nebo úmrtí nezávisle na věku, typu mutace EGFR, přítomnosti metastáz v CNS, anamnéze kouření či ECOG PS (1).

U pacientů s mozkovými metastázami prodloužila kombinovaná léčba medián PFS dokonce o 11 měsíců (24,9 vs. 13,8 měsíce, HR 0,47, 95% CI 0,33–0,66). V této předem specifikované explorativní analýze výsledků u pacientů s mozkovými metastázami (118 s kombinovanou léčbou a 104 s monoterapií) byl také zjištěn významně vyšší ORR u kombinace osimertinibu s ChT, a to 73 %, včetně 59 % kompletních remisí (CR), oproti ORR 69 % u monoterapie osimertinibem zahrnujícího 43 % CR. U pacientů s nejméně 1 měřitelnou

lézí v CNS při vstupu do studie (76 s kombinovanou léčbou a 38 s monoterapií) činil medián největšího zmenšení lézí při kombinované léčbě 94 %, při monoterapii osimertinibem 61 %. Prodloužení PFS téměř o 11 měsíců při přidání ChT k osimertinibu bylo zjištěno také v samostatné analýze u pacientů s mutací L858R. Medián PFS dosáhl 24,7 vs. 13,9 měsíce (HR 0,63, 95% CI 0,44–0,90) (1).

Hodnocení PFS a OS stále probíhá. Hodnoceno je PFS2 definované jako doba od randomizace do progresu onemocnění nebo úmrtí při 2. linii léčby (po úvodní léčbě dle protokolu). Hodnocení OS bude pokračovat až do dosažení zralosti dat. Při druhé průběžné analýze OS (po mediánu sledování 31,7 měsíce s kombinovanou léčbou a 30,5 měsíce s monoterapií) byla celková zralost dat 40,6 %. Po 36 měsících bylo naživu 64 % pacientů ze skupiny s osimertinibem + ChT a 50 % pacientů ze skupiny se samotným osimertinibem (HR 0,75, 95% CI 0,57–0,97, $p = 0,0280$) (7).

Bezpečnost léčby

Nežádoucí příhody zaznamenané ve studii FLAURA 2 byly konzistentní se známými bezpečnostními profily jednotlivých přípravků. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály. U kombinované léčby se nejčastěji vyskytovala anémie (u 48 % pacientů, včetně 20 % stupně 3), průjem (43 %, včetně 3 % stupně 3), nevolnost (43 %, včetně 1 % stupně 3) a nechutenství (31 %, včetně 3 % stupně 3). Nežádoucí příhody stupně ≥ 3 se týkaly převážně snížení počtu krevních elementů (1, 8). Jde o běžné nežádoucí účinky spojené s užíváním ChT, které již onkologové umějí řešit.

Četnost a závažnost nežádoucích příhod byla nejvyšší během prvních 3 měsíců léčby a postupem času klesala. Ve skupině s kombinovanou terapií činil výskyt nežádoucích příhod stupně ≥ 3 v prvních 3 měsících 49 %, mezi 4. a 9. měsícem již jen 24 %, což znamená 50 % pokles (7). Léčbu osimertinibem ukončilo ve skupině s kombinovanou léčbou 11 % pacientů z důvodu nežádoucích příhod, 25 % v důsledku progresu onemocnění a 5 % z jiných důvodů.

Čtyři cykly chemoterapie na bázi platiny dokončilo 76 % léčených (1, 8). Medián počtu podaných cyklů pemetrexedu byl 12 (7). Ke dni uzavěrky sběru dat stále pokračovalo v léčbě 56 % pacientů ze skupiny s kombinovanou

léčbou a 25 % pacientů užívalo pemetrexed (1). Ten byl vysazen ve 43 % případů z důvodu nežádoucích příhod, v 11 % z důvodu progresu onemocnění a v 11 % z rozhodnutí pacienta (8). Ukončení nebo modifikace ChT při pokračující léčbě osimertinibem byla ve studii povolena, což umožňovalo flexibilitu v způsobení léčby potřebám pacienta. Medián expozice léčbě dosáhl 22,3 měsíce u osimertinibu, 8,3 měsíce u pemetrexedu a 2,8 měsíce u platinového derivátu.

Kombinovaná léčba osimertinibem s chemoterapií v terapeutických doporučeních

Na základě výsledků studie FLAURA 2 (1) je nyní osimertinib v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny doporučen k léčbě 1. linie u pacientů s mNSCLC s prokázanou aberací EGFR (delecí v exonu 19 nebo mutací L858R v exonu 21), a to v NCCN doporučeních i v Modré knize České onkologické společnosti (9, 10). O úhradě této léčby nebylo v ČR k 1. 9. 2024 zatím rozhodnuto.

Kazuistika

Dvačtyřicetiletá žena asijského původu byla vyšetřena pro 2 měsíce trvající suchý kašel. Jednalo se o nekuřačku, bez komorbidit, ve výborném výkonnostním stavu (ECOG PS 0). V červnu 2024 jí byl diagnostikován adenokarcinom horního laloku levé plíce, s rozsevem do hilových a mediastinálních lymfatických uzlin bilaterálně, na pleuru, do obratle L3 a pravé kyčelní kosti (T3N3M1c). Molekulární vyšetření ukázalo mutaci EGFR L858R, negativitu ROS1 a ALK a pozitivní expresi PD-L1, skóre nádorového podílu (TPS) 50 %. Bronchoskopicky byla zjištěna stenóza odstupu horního lobárního bronchu vlevo, s rozsedlou (velmi suspektně nádorově) změněnou karinou a difúzně bilaterálně hyperemická sliznice průdušek. Ještě v červnu 2024 došlo k rozvoji fluidothoraxu s maligním výpotkem. Nález byl potvrzen na PET CT v červenci 2024. Multidisciplinární tým rozhodl na základě výsledků studie FLAURA 2 (1, 7, 8) o indikaci osimertinibu v kombinaci s pemetrexedem a karboplatinou. Léčba byla pojišťovnou schválena.

První dávka byla podána v polovině července 2024. Léčba byla doprovázena kožní

toxicitou převážně v oblasti tváře a nechutenstvím, bez dalších významnějších nežádoucích účinků. Jednalo se o drob-

nou pacientku s nízkou tělesnou hmotností, dávka osimertinibu proto u ní byla z důvodu kožních nežádoucích účinků snížena.

Během terapie došlo ke klinickému zlepšení stavu, restaging je plánován po 3 měsících terapie.

LITERATURA

1. 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):1935-1948.
2. SPC Tagrisso. Available from: www.sukl.cz.
3. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1046-1061.
4. Zhang C, Xu C, Gao X, et al. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics.* 2022;12(5):2115-2132.
5. Ye LY, Sun LX, Zhong XH, et al. The structure of blood-tumor barrier and distribution of chemotherapeutic drugs in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):556.
6. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(6):716-722.
7. Planchard D, Janne PA, Cheng Y, et al. 512MO FLAURA 2: safety and CNS outcomes of first-line osimertinib ± chemotherapy in EGFR advanced NSCLC. *Annals of Oncology.* 2023;34 (suppl_4):S1661-S1706.
8. 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):1935-1948 (supplementary appendix).
9. NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. version 1.2024. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
10. Modrá kniha České onkologické společnosti (2024). Brno, Masarykův onkologický ústav; 2024.