Dati di contatto, indirizzo del medico curante

**Domanda di garanzia di assunzione dei costi per il trattamento adiuvante con osimertinib (Tagrisso®) nel NSCLC EGFRm in stadio** *(inserire lo stadio corrispondente del tumore del paziente)*

Iniziali del paziente, data di nascita

Gentili Signore, Egregi Signori,

alla signora / al signor ………….. è stato diagnosticato un NSCLC (carcinoma polmonare non a piccole cellule) EGFRm in stadio *(inserire stadio)*. *(Riportare i dettagli della malattia del paziente)*

Sulla base dei dati dello studio ADAURA1,2,3, in questa situazione è indicata una terapia adiuvante con osimertinib, un inibitore della tirosin-chinasi (TKI) dell’EGFR di terza generazione.

Nello studio ADAURA, uno studio di fase III randomizzato, controllato con placebo, sono stati inclusi 682 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IB, II e IIIA (secondo la 7a edizione della classificazione AJCC) sottoposti a resezione completa con o senza precedente chemioterapia adiuvante.

L’endpoint primario era la sopravvivenza libera da malattia (DFS) nei pazienti in stadio II e IIIA.
I pazienti avevano un’età mediana di 64 anni (osimertinib) e 62 anni (placebo), per il 68% versus il 75% erano non fumatori e per il 64% erano di origine asiatica. In entrambi i bracci dello studio, i pazienti erano distribuiti all’incirca per un terzo in ciascuno stadio del tumore IB, II e IIIA (secondo la 7a e l'attuale 8a edizione della classificazione AJCC). Il 96-97% dei tumori era rappresentato da adenocarcinomi. Il 60% dei pazienti aveva già ricevuto una chemioterapia adiuvante (stadio IB: 26%, stadio II: 71%, stadio IIIA: 80%)3, e la distribuzione di questi pazienti era ben bilanciata in entrambi i bracci.

Nei pazienti **in stadio II e IIIA**, la terapia adiuvante con osimertinib non solo ha ridotto il rischio di recidiva o morte del 77% (HR=0.23; IC 95%: 0.18-0.30) ma ha anche prolungato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza globale (OS) (HR=0.49; 95% CI: 0.33-0.73, p=0.0004) rispetto al gruppo placebo. La sopravvivenza mediana libera da malattia (DFS) è stata di 65.8 mesi per i pazienti del gruppo osimertinib e di 21.9 mesi per i pazienti del gruppo placebo. Considerata l’intera popolazione di studio (**stadio IB, II e IIIA**), osimertinib ha ridotto il rischio di recidiva o morte del 73% (HR=0.27; IC 95%: 0.21-0.34) versus placebo, con una DFS di 65.8 mesi per il gruppo osimertinib e di 28.1 mesi per il gruppo placebo. Osimertinib ha inoltre prolungato in modo statisticamente significativo la OS della popolazione complessiva dello studio (HR=0.49; 95% CI: 0.34-0.70, p<0.0001). Inoltre, il vantaggio della DFS e dell’ OS con osimertinib è stato osservato indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero ricevuto o meno una precedente chemioterapia adiuvante.

Il **vantaggio significativo** di una terapia adiuvante con osimertinib è stato dimostrato anche per **tutti i sottogruppi esaminati**. Per il sottogruppo *(selezionare: IB opp. II opp. IIIA)* (corrispondente al mio paziente) la DFS a 4 anni è risultata *(scegliere un sottogruppo secondo lo stadio del proprio paziente:)*

*stadio IB:* nell’80% dei pazienti con osimertinib rispetto al 60% dei pazienti con placebo (HR=0.44; 95%CI: 0.25-0.76) e la sopravvivenza a 5 anni nel 94% dei pazienti con osimertinib rispetto all'88% dei pazienti con placebo (HR=0.44; 95% CI: 0.17-1.02).

*stadio II:* nel 75% dei pazienti con osimertinib rispetto al 43% dei pazienti con placebo (HR=0.33; 95%CI: 0.21-0.50) e la sopravvivenza a 5 anni nell'85% dei pazienti con osimertinib rispetto al 78% dei pazienti con placebo (HR=0.63; 95% CI: 0.34-1.12).

*stadio IIIA:* nel 66% dei pazienti con osimertinib rispetto al 16% dei pazienti con placebo (HR=0.22; 95%CI: 0.15-0.31) e la sopravvivenza a 5 anni nell'85% dei pazienti con osimertinib rispetto al 67% dei pazienti con placebo (HR=0.37; 95% CI: 0.20-0.64).

Le sedi più comuni della prima **recidiva** sono state polmone (12%), linfonodo (6%) e SNC (6%) nel gruppo osimertinib e polmone (26%), linfonodo (17%) e SNC (11%) nel gruppo placebo. La terapia adiuvante con osimertinib ha ridotto il rischio di recidiva del SNC o morte del 76% (HR=0.24; 95% CI: 0.14-0.42) nei pazienti in stadio II e IIIA.

**Il profilo di tossicità** di osimertinib è stato di grado lieve, con effetti indesiderati principalmente di grado 1-2. Con una durata mediana della terapia di 35.8 mesi, gli eventi più comuni sono stati diarrea (grado 1-2: 44%, grado 3-4: 3%), paronichia (26%; 1%), cute secca (24%; <1%), prurito (21%; 0%), tosse (20%; 0%) e stomatite (16%; 2%). Nel complesso, gli effetti indesiderati di grado 3 e superiore hanno interessato rispettivamente il 23% dei pazienti trattati con osimertinib versus il 14% dei pazienti trattati con placebo.

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule EGFR-mutato, sottoposti a resezione tumorale completa con o senza chemioterapia adiuvante, la terapia con osimertinib si è dimostrata pertanto una terapia adiuvante altamente efficace e ben tollerabile senza limitazioni nella qualità di vita. Al momento non sono disponibili opzioni terapeutiche omologate alternative alla terapia adiuvante con osimertinib.

Osimertinib come terapia adiuvante nel NSCLC EGFRm precoce è raccomandato anche dalle **linee guida** ESMO5, NCCN6 e ASCO7 e ha ricevuto un punteggio ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale): A, che corrisponde al massimo livello di beneficio sostanziale8.

Pertanto, per tali motivi, vi pregherei di approvare nel più breve termine possibile la garanzia di assunzione dei costi per la terapia con osimertinib. Non esitate a contattarmi per ulteriori chiarimenti o per richiedere ulteriore documentazione.

Ringraziandovi per la preziosa collaborazione, porgo cordiali saluti.

Dr. med.

Riferimenti:

1. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 2023;389(2):137-147.
2. Herbst et al; Adjuvant Osimertinib for resected EGFRm stage IB-IIIA NSCLC: updated results from the phase III randomized ADAURA trial; JCO 2023, 41: 1830-1840
3. Wu et al; Osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC, NEJM 2020;383(18):1711-1723, incl. Supplementary Appendix
4. Majem et al; Health-related quality of life outcomes in patients with resected epidermal growth factor receptor–mutated NSCLC who received adjuvant osimertinib in the phase III ADAURA trial; ClinCancRes 2022, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3530
5. Remon et al; Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy, Annals of Oncology 2021; 32(12): 1637-42
6. Referenziert mit der Genehmigung von NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for NSCLC V.5.20235 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2023. Alle Rechte vorbehalten. Zugriff am 15. Aprile 2025. NCCN gibt keinerlei Garantien in Bezug auf deren Inhalt oder Verwendung und lehnt jegliche Verantwortung für deren Verwendung in irgendeiner Weise ab.
7. Pisters, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-IIIA Completely Resected Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2022; 40:1127-1130.
8. https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-241-1