Dati personali del medico curante

**Domanda di garanzia di assunzione dei costi per il trattamento con Osimertinib (Tagrisso®) dopo chemio-radioterapia definitiva per il** **carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con EGFRm in stadio III non resecabile, secondo lo studio LAURA**

Iniziali del paziente, data di nascita

Gentili signore e signori,

La signora/il signor ………….. soffre di NSCLC localmente avanzato e non resecabile con mutazione EGFR in stadio III. (Specificare i dettagli sulla malattia del paziente)

Sulla base dei dati dello studio LAURA (Lu et al., 2024), in questa situazione è indicata una terapia con Osimertinib, un inibitore della tirosin-chinasi (TKI) di terza generazione, mirato al recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) dopo una chemio-radioterapia definitiva.

L'efficacia e la sicurezza di Osimertinib nel trattamento dei pazienti con NSCLC in stadio III con mutazioni del gene EGFR, localmente avanzato e inoperabile, che non hanno mostrato progressione durante o dopo la chemio-radioterapia a base di platino, sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (LAURA). I pazienti dovevano aver ricevuto chemio-radioterapia contemporanea (cCRT) o sequenziale (sCRT) entro 6 settimane prima della randomizzazione. I campioni di tessuto tumorale dei pazienti dovevano mostrare una delezione dell'esone 19 dell'EGFR o una mutazione L858R dell'esone 21. I pazienti sono stati randomizzati (2:1) per ricevere Osimertinib per via orale, 80 mg una volta al giorno (n=143), o placebo (n=73). I pazienti hanno ricevuto il trattamento sperimentale fino a quando non si è manifestata un'intolleranza al trattamento o una progressione confermata della malattia. Dopo la progressione, a tutti i pazienti è stata offerta una terapia con Osimertinib secondo le pratiche cliniche locali (cross over), se il medico curante riteneva che ci fosse un beneficio clinico atteso. L’endpoint primario dello studio è stato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da una revisione centrale indipendente in cieco (BICR). Altri endpoint includevano la sopravvivenza libera da progressione del sistema nervoso centrale (SNC-PFS), OS, ORR, DoR, HRQoL e altri.

Le caratteristiche demografiche e patologiche di base della popolazione dello studio sono state: età mediana 63 anni (range 36-84 anni), ≥75 anni (13%), femmine (61%), asiatici (82%), caucasici (14%), non fumatori (70%). Lo status iniziale WHO era 0 (51%) o 1 (49%). Il 35% dei pazienti aveva stadio IIIA, il 49% stadio IIIB e il 16% stadio IIIC del NSCLC. Per quanto riguarda lo stato di mutazione dell'EGFR, il 54% presentava delezione dell'esone 19 e il 45% presentava la mutazione L858R dell'esone 21. Prima della randomizzazione, l'89% dei pazienti ha ricevuto cCRT e l'11% sCRT.

Il trattamento con Osimertinib dopo chemio-radioterapia a base di platino ha portato, rispetto al placebo, a un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo la BICR (56% di maturità; HR=0.16, IC 95%: 0.10-0.24; p<0.001; mediana 39.1 mesi e 5.6 mesi rispettivamente). Un maggior numero di pazienti trattati con Osimertinib erano ancora vivi e senza progressione dopo 12 e 24 mesi (74% e 65%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (22% e 13%).

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato maggiore con Osimertinib al 57% rispetto al 33% con placebo. La durata mediana della risposta è stata più lunga con Osimertinib (36.9 mesi) rispetto a placebo (6.5 mesi).

Nel gruppo trattato con Osimertinib è stata osservata una minore incidenza di progressione locale e di metastasi a distanza (rispettivamente 21% e 16%) rispetto al gruppo trattato con placebo (rispettivamente 48% e 37%). La frequenza di nuove lesioni è stata inferiore con Osimertinib (22%) rispetto al placebo (68%), incluse nuove lesioni cerebrali (8% vs. 29%) e nuove lesioni polmonari (6% vs. 29%).

Nell'analisi della sopravvivenza globale è stata osservata una tendenza positiva a favore di Osimertinib (31% di maturità; HR=0,67, IC 95%: 0,40-1,14; p=0,140). Dopo 3 anni, l'82% dei pazienti nel gruppo Osimertinib era ancora vivo rispetto al 73% dei pazienti nel gruppo Placebo. Dopo 4 anni, il 70% dei pazienti nel gruppo Osimertinib era ancora vivo rispetto al 52% dei pazienti nel gruppo Placebo.

La frequenza degli eventi avversi correlati alla terapia di grado 3 o superiore è stata del 13% nel gruppo trattato con Osimertinib e del 3% nel gruppo trattato con placebo. La polmonite da radiazioni (per lo più di grado 1 o 2) è stata segnalata rispettivamente nel 48% e nel 38% dei casi. Non sono emersi nuovi segnali di sicurezza.

Per questi motivi, chiedo cortesemente di autorizzare al più presto possibile il trattamento con Osimertinib. Resto a disposizione per ulteriori informazioni.

Grazie per la buona collaborazione e cordiali saluti

Dott. med.

Allegati: Lu et al., NEJM 2024, DOI:10.1056/NEJMoa2402614

Tutte le affermazioni nel documento si basano sui due seguenti riferimenti:

Lu et al; Osimertinib dopo chemio-radioterapia nello stadio III del NSCLC mutato per EGFR, NEJM 2024, DOI:10.1056/NEJMoa2402614

Ramalingam SS, Özgüroğlu M, Ahn MJ, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in patients with unresectable stage III EGFRm NSCLC: updated overall survival analysis from the LAURA study [oral presentation]. Presented at: 2025 European Lung Cancer Conference; March 26-March 29, 2025; Paris, France.