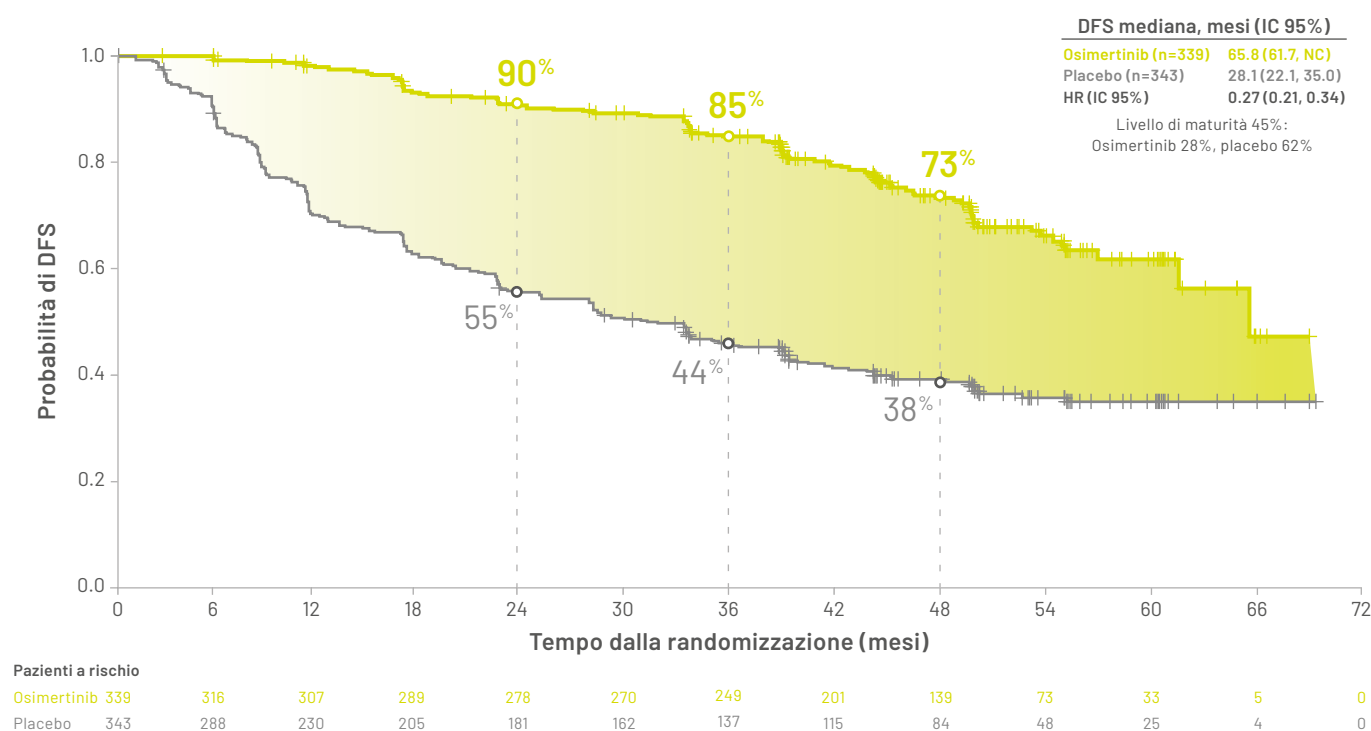


Osimertinib (TAGRISSO®) come trattamento adiuvante nel carcinoma polmonare non microcitoma (NSCLC) con mutazione dell'EGFR dopo resezione completa del tumore¹

Aggiornamento dello studio ADAURA dell'ESMO 2022 commentato da due oncologi svizzeri²

Lo studio di fase III ADAURA ha portato all'omologazione di osimertinib (TAGRISSO®) nel gennaio 2021 per il trattamento adiuvante nel carcinoma polmonare epiteliale non squamocellulare, non microcitoma (NSCLC) mutato per il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFRm) dopo resezione completa del tumore.¹⁻³ All'ESMO 2022 sono stati presentati i dati aggiornati dopo due anni di follow-up supplementare.² Il Prof. Schmid e il PD Dr. Wannesson discutono l'aggiornamento dello studio ADAURA nel contesto della pratica clinica quotidiana.

Sopravvivenza libera da malattia (DFS) nella popolazione totale (IB-IIIa)²



DFS: disease free survival, HR: Hazard Ratio, IC: intervallo di confidenza, NC: non calcolabile

	Stadio IB	Stadio II	Stadio IIIa
Tasso di DFS a 4 anni, % (IC 95%)			
Osimertinib	80 (69, 87)	75 (65, 83)	66 (55, 75)
Placebo	60 (49, 69)	43 (34, 52)	16 (10, 24)
HR totale (IC 95%)	0.44 (0.25, 0.76)	0.33 (0.21, 0.50)	0.22 (0.15, 0.31)

Tabella 1: Sopravvivenza libera da malattia (DFS) per stadio (8° edizione AJCC / UICC)²

AJCC: American Joint Committee on Cancer, DFS: disease free survival, HR: Hazard Ratio, IC: intervallo di confidenza, UICC: Union for International Cancer Control



Prof. Dr. med. Mathias Schmid,
Primario di Oncologia medica ed ematologia,
Stadspital Zürich (Triemli e Waid)

PD Dr. med. Luciano Wannesson,
Vicedirettore della Clinica di Oncologia dell'Istituto
Oncologico della Svizzera Italiana (EOC)

Qual è il significato dei nuovi dati ADAURA a lungo termine per i pazienti affetti da NSCLC con EGFRm dopo resezione completa del tumore?

PD Dr. Wannesson: L'analisi dei dati primari di ADAURA del 2020 è stata convincente, con una notevole riduzione dell'83 % del rischio di recidiva della malattia o di morte.³ A mio parere, questi dati hanno già reso osimertinib lo standard di cura nel trattamento adiuvante per molti medici. Gli attuali dati di ADAURA confermano l'enorme beneficio di osimertinib come terapia standard per questo gruppo di pazienti. Nello stadio II / IIIA, il rischio di recidiva della malattia e di morte è stato ridotto del 77 %.² In particolare, nello stadio III, circa il 70 % dei pazienti era libero da malattia dopo quattro anni, mentre questo era vero per meno del 20 % nel gruppo placebo.³ Inoltre, è stata osservata una differenza di circa il 10 % nella probabilità di recidiva all'SNC tra il trattamento con placebo e quello con osimertinib.² Le metastasi cerebrali sono gravi per i pazienti in quanto hanno un enorme impatto sulla qualità della vita.⁴

Prof. Schmid: Sono lieto che con l'attuale aggiornamento a 36 mesi siano stati confermati i dati a 24 mesi (dal 2020*).^{2,3} La strategia terapeutica adattata nel gruppo di pazienti interessati è stata riconfermata, facilitando anche la discussione con le assicurazioni sanitarie. Tuttavia rimangono dubbi sull'opportunità di prolungare ulteriormente la durata del trattamento.⁵

I vecchi paradigmi di trattamento per pazienti in stadio IB (stadiazione secondo l'8° edizione AJCC / UICC⁵)² cambieranno con gli attuali dati ADAURA?

Prof. Schmid: Lo stadio IB comprende un gruppo ben definito di pazienti con dimensioni del tumore fino a 4 cm che mostrano buoni dati di sopravvivenza anche senza trattamento.

L'intervista video completa con il Prof. Schmid e il PD Dr. Wannesson è disponibile qui



Circa il 50 % delle persone colpite guarisce dopo un intervento chirurgico curativo, mentre il 50 % presenta una recidiva.⁶ A mio parere, non c'è dubbio che dovremmo includere anche lo stadio IB nella terapia adiuvante grazie alla buona tollerabilità di osimertinib.² L'hazard ratio per pazienti IB nell'aggiornamento di ADAURA è pari a 0.4 (Tabella 1), il che è dovuto all'efficacia del farmaco e alle possibilità di sopravvivenza relativamente buone del gruppo.² È quindi molto importante che anche questi pazienti siano testati precocemente per le mutazioni dell'EGFR.

PD Dr. Wannesson: Sono assolutamente d'accordo che i pazienti in stadio IB debbano essere inclusi nelle raccomandazioni per il trattamento adiuvante con osimertinib. La riduzione del rischio è estremamente rilevante anche in questa fase ed è confermata dalle curve di sopravvivenza libera da malattia (DFS) separate per i gruppi osimertinib e placebo, rispettivamente, nei dati a 4 anni.²

Se si utilizza osimertinib nella fase adiuvante, ci si limita nelle opzioni di trattamento successive?

PD Dr. Wannesson: A mio avviso, questo non è un problema. La recidiva durante la terapia adiuvante con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) è probabile che si verifichi in pazienti che comunque non rispondono primariamente a osimertinib. D'altra parte, ci sono pazienti che hanno una ricaduta dopo aver completato il trattamento. In questo caso, non vedo

perché osimertinib non possa essere nuovamente utilizzato in modo efficace.^d

Prof. Schmid: Anch'io non vedo alcun motivo per cui i pazienti non dovrebbero rispondere nuovamente a osimertinib. Un altro fattore importante è il tempo. Considerando la rapidità con cui oggi si rendono disponibili nuove terapie per il tumore del polmone, non mi preoccupa delle opzioni terapeutiche future. Al contrario: per me è assolutamente necessario non esporre i miei pazienti all'elevato rischio di recidiva se questo può essere ridotto con il trattamento con osimertinib.²

Cosa significano le immunoterapie (neo-)adiuvanti emergenti per i pazienti con NSCLC EGFRm resecabile?

Prof. Schmid: Più farmaci abbiamo a disposizione, maggiori sono le possibilità terapeutiche. Tuttavia, dal contesto metastatico sappiamo già che i pazienti con NSCLC mutato per EGFR rispondono male all'immunoterapia (IO). Gli studi sull'IO nel NSCLC in stadio precoce non erano mirati ai pazienti EGFR-mutati e hanno mostrato un beneficio significativamente inferiore (rispetto a osimertinib*), oppure questi pazienti sono stati addirittura esclusi.⁸⁻¹⁰ Inoltre, l'IO in combinazione con osimertinib può portare a un'elevata tossicità.¹¹

Soprattutto nel contesto curativo, l'aumento della tossicità è pericoloso, quindi non c'è alcun razionale per l'IO adiuvante, specialmente in combinazione con l'inibizione dell'EGFR. Vorrei quindi chiedere che i pazienti siano sottoposti a screening per le mutazioni driver in una fase precoce, prima della resezione. Anche allo scopo di evitare terapie non necessarie.

PD Dr. Wannesson: Ne sono convinto anche io. Faccio un'eccezione per i pazienti con EGFRm per i quali la terapia con TKI non è indicata, come ad esempio nello stadio III inoperabile dopo radiochemioterapia. In questa situazione, utilizzo l'IO anche per i pazienti con EGFRm. Per quanto riguarda il test dell'EGFR, noi e molti altri istituti qui in Svizzera e all'estero siamo fortunatamente già passati al test reflex in fase iniziale. Un test precoce con una biopsia diagnostica è essenziale per la pianificazione del trattamento e credo che questo sia il futuro.

* Osservazione della redazione

ADJUVANT TAGRISSO® trasforma le opzioni di trattamento per il NSCLC resecabile²

ESMO NCCN ASCO
RECOMMENDED¹⁴

DFS



Rischio di recidiva ridotto²

Riduzione del **73 %** del rischio di recidiva o morte rispetto al braccio di controllo nello stadio IB-IIIa (HR=0.27 [IC 95 %: 0.21-0.34])



Metastasi a distanza ridotte²

Riduzione del **59 %** del rischio relativo di metastasi a distanza con ADJUVANT TAGRISSO® (15 % vs. 37 % nel braccio TAGRISSO® rispetto al braccio di controllo)

SNC



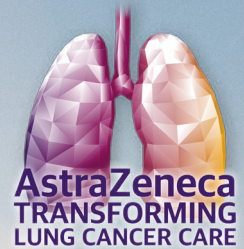
Recidive all'SNC ridotte²

Riduzione del **76 %** del rischio di metastasi cerebrali con ADJUVANT TAGRISSO® rispetto al braccio di controllo nello stadio II-IIIa (HR=0.24 [IC 95 %: 0.14-0.42])

Osservazioni di AstraZeneca: Le informazioni qui presentate riflettono le opinioni e le esperienze indipendenti degli autori e non necessariamente quelle di AstraZeneca. Tutti i farmaci citati in questa pubblicazione devono essere utilizzati in conformità all'informazione professionale pubblicata dal produttore. **a** Con osimertinib, il tasso di DFS a 4 anni (IC 95 %) nei pazienti in stadio IIIa è stato del 66 % (55, 75), e nel gruppo placebo del 16 % (10, 24). **b** Secondo l'omologazione di Swissmedic, la durata del trattamento è limitata a 3 anni. **c** Il tasso di recidiva a 5 anni nel NSCLC dopo chirurgia e chemioterapia adiuvante in stadio IB è del 45 %. **d** Il 97 % degli esperti ESMO raccomanda un nuovo trattamento con osimertinib in caso di recidiva della malattia dopo il completamento del trattamento adiuvante con osimertinib. In caso di recidiva della malattia durante il trattamento adiuvante con osimertinib, si raccomanda l'interruzione di osimertinib e una nuova biopsia. **e** Questa pubblicazione e i suoi contenuti sono un contributo di AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar, reso possibile dal sostegno finanziario di AstraZeneca AG. Se lo si desidera, è possibile richiedere copia delle pubblicazioni degli studi a medinfo.ch@astrazeneca.com. **Riferimenti bibliografici:** 1. Informazione professionale di TAGRISSO®, www.swissmedicinfo.ch. 2. Tsuboi M, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from ADAURA. Presentation at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress; 2022 September 9-13; Paris, France. 3. Wu YL, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. 4. Peters S, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. Cancer Treat Rev (2016) 45:139-62. 5. Detterbeck FC, et al. The eighth edition lung cancer stage classification. CHEST 2017; 151(1):193-203. 6. Pignon JP, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008 26:3552-3559. 7. Passaro A, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant NSCLC. Ann Oncol. 2022 33(5) 466-487. 8. Felip E, et al. Atezolizumab vs best supportive care in stage II-IIIa NSCLC with high PD-L1 expression: sub-analysis from the pivotal phase III IMpower010 study. Presentation at ELCC congress, 2022. 9. O'Brien M, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa NSCLC (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23:1274-86. 10. Forde PM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. N Engl J Med. 2022; 386:1973-1985. 11. To KKW, Fong W, Cho WCS. Immunotherapy in Treating EGFR-Mutant Lung Cancer: Current Challenges and New Strategies. Front Oncol. 2021 May 25;11:635007. 12. Remon J, 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. 13. Riferimento autorizzato alle NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for NSCLC V1.2023. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. Tutti i diritti riservati. Accesso effettuato in data 20.01.2023. L'NCCN non fornisce alcuna garanzia circa il contenuto o l'utilizzo e declina ogni responsabilità per qualsiasi utilizzo. 14. Pisters K, 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. I professionisti possono richiedere i riferimenti menzionati da AstraZeneca AG.

TAGRIS[®]

more precise, earlier, more effective*



The only EGFR TKI approved for the treatment of early and advanced stage EGFRm NSCLC¹

ADJUVANT TAGRIS[®]

-73% reduced risk of recurrence or death versus the control arm in patients with resected EGFRm NSCLC in stage IB-IIIa^{2*}

HR=0.27 (95% CI: 0.21-0.34)²

FIRST-LINE TAGRIS[®]

38.6 vs 31.8 months median OS compared to EGFR TKI comparator arm gefitinib/erlotinib in patients with advanced EGFRm NSCLC³

HR=0.80 (95.05% CI: 0.641, 0.997; P=0.0462)³



 **TAGRIS[®]**
osimertinib

CI = Confidence Interval; HR = Hazard Ratio; OS = Overall Survival; PFS = Progression Free Survival

*More precise: TAGRIS[®] is an irreversible inhibitor of EGFR receptors with activating mutations, as well as EGFR T790M resistance mutation, showing only minimal activity against wild-type EGFR.^{1,4} Earlier: TAGRIS[®] is the only TKI that can be used as adjuvant treatment in EGFRm NSCLC in stages IB-IIIa following R0 resection.¹ More effective: In a head-to-head comparison with gefitinib/erlotinib in the FLAURA study, TAGRIS[®] showed a median PFS of 18.9 months (vs 10.2 months) and a significant prolongation of the median overall survival to 38.6 months (vs 31.8 months).^{3,5}

1. TAGRIS[®] Information for Healthcare Professionals, www.swissmedicinfo.ch. 2. Tsuboi M, et al; Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm), stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from ADAURA. Presentation at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress; 2022 September 9-13; Paris, France. 3. Ramalingam SS, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC; N Engl J Med. 2020; 382:41-50. 4. Cross DAE, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061. 5. Soria JC et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378(2) Inkl. Appendix: 113-125.

TAGRIS[®]. Comp: Osimertinib; 40 mg and 80 mg film-coated tablets; List A. **Ind:** TAGRIS is indicated for the adjuvant treatment after complete tumour resection in adult patients with non-squamous, non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR (epidermal growth factor receptor) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations, for the first-line treatment in adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations, as well as for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR T790M mutation who have progressed on or after EGFR TKI therapy. **Dos:** 80 mg once daily. Dose adjustment to 40 mg once daily possible. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Concomitant use of St. John's Wort. **W&P:** Interstitial lung disease. QTc interval prolongation. LVEF and cardiomyopathy. Keratitis. Diarrhoea. Age and body weight. Developmental toxicity. **IA:** Strong CYP3A inducers. CYP3A4 substrates and transporters. **ADRs:** Very common: diarrhoea, stomatitis, rash, dry skin, paronychia, pruritus, platelet count decreased, leukocytes decreased, lymphocytes decreased, neutrophils decreased. **Common:** interstitial lung disease, blood creatinine increased, epistaxis, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, alopecia, urticaria. Uncommon, rare, very rare: see www.swissmedicinfo.ch. **Date of revision of the text:** September 2022. **Further information:** www.swissmedicinfo.ch or AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar, Switzerland. www.astrazeneca.ch. Professionals can request the mentioned references from AstraZeneca AG.