

## Experiencia argentina del uso compasivo de osimertinib

Lorena Lupinacci, Gonzalo Recondo, Susana Sena, Gastón Boggio, Alejandro Muggeri, Carlos Rosenbrock, Federico Cayol, Martín Angel, Miguel Muñoz, Susana Berutti, Nicolás Castagneris, Dolores Gómez Bradley, José M. Lastiri, y José Nicolás Minatta

Hospital Italiano, Buenos Aires, CEMIC, Buenos Aires, Hospital Alemán, Buenos Aires, Sanatorio Parque, Rosario, Santa Fe, FLENI, Buenos Aires, CEMO, Paraná, Entre Ríos, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Oncología, Rosario, Santa Fe, Hospital Italiano La Plata, La Plata, Buenos Aires, Clínica Sucre, Córdoba, Argentina

### Resumen

El osimertinib es un inhibidor irreversible de tercera generación de tirosina quinasa (ITK) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y de la mutación de resistencia T790M del EGFR. Está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico cuyos tumores tienen deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones L858R del exón 21.

También está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación detectable de T790M, cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa EGFR (TKI).

Evaluamos la seguridad y eficacia de osimertinib en el uso compasivo de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado, con mutación de EGFR y que progresaron a terapia previa con inhibidores de tirosina quinasa y en el momento de la progresión presentaban la mutación de resistencia T790m y/o tenían esta mutación de novo.

**Palabras clave:** osimertinib, cáncer de pulmón, mutaciones, receptor del factor de crecimiento epidérmico

### Abstract

Osimertinib is an irreversible third-generation inhibitor of tyrosine kinase (ITK) of the epidermal growth factor receptor (EGFR), and of the T790M resistance mutation of the EGFR.

It is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have deletions of EGFR exon 19 or L858R mutations of exon 21.

It is also indicated for the treatment of patients with NSCLC with detectable T790M mutation, whose disease has progressed during treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI)

We evaluated the safety and efficacy of osimertinib in the compassionate use of patients diagnosed with advanced lung cancer, with EGFR mutation and who progressed to previous therapy with tyrosine kinase inhibitors and at the time of the progression of underlying disease resistance mutation T790m and/or had de novo T790m mutation.

**Key words:** osimertinib, lung cancer, mutations, epidermal growth factor receptor

## Experiencia argentina del uso compasivo de osimertinib

Lorena Lupinacci, Gonzalo Recondo, Susana Sena, Gastón Boggio, Alejandro Muggeri, Carlos Rosenbrock, Federico Cayol, Martín Angel, Miguel Muñoz, Susana Berutti, Nicolás Castagneris, Dolores Gómez Bradley, José M. Lastiri, y José Nicolás Minatta

### Introducción

Osimertinib (AZD9291) es un inhibidor irreversible del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tirosina quinasa (ITK) selectivo para las mutaciones de resistencia a EGFR-TKI (EGFRm)<sup>1</sup> y T790M<sup>2</sup>.

La eficacia y la tolerancia de osimertinib se evaluaron inicialmente en el estudio AURA (NCT01802632)<sup>3</sup>, un estudio de fase 2 para pacientes tratados previamente con inhibidores de tirosina quinasa.

Posteriormente, la eficacia y seguridad de osimertinib también se evaluaron en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento previo en el estudio Flaura fase 3 comparando osimertinib versus terapia estándar<sup>4</sup>. Ambos estudios fueron positivos para los objetivos propuestos a favor de osimertinib.

El uso compasivo es una opción de tratamiento que permite a los pacientes acceder a medicamentos no aprobados por las agencias reguladoras locales. En este estudio describimos este programa de uso compasivo en Argentina que informa la eficacia y seguridad de osimertinib con un uso compasivo.

Nuestro objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de del uso compasivo de osimertinib en pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón avanzado, con mutación de EGFR que han progresado a terapia previa con inhibidores de tirosina quinasa, y que en el momento de la progresión de la enfermedad se evidenció mutación de resistencia a T790m y/o presentaron una mutación de novo de T790m.

### Materiales y métodos

Diecisiete pacientes con CPCNP confirmado histológicamente que albergaban la mutación T790M EGFR, se registraron prospectivamente en un programa de uso compasivo en 10 centros diferentes en Argentina y todos fueron tratados con osimertinib. Revisamos retrospectivamente los registros médicos, incluidas las características, la histología, el tipo de mutación EGFR y el procedimiento de re-biopsia para confirmar la mutación T790M.

Los pacientes recibieron la dosis estándar de osimertinib de 80 mg una vez al día hasta evidencia de progresión de la enfermedad, deterioro clínico o toxicidad inaceptable. Evaluamos el estado de la mutación EGFR utilizando la prueba de mutación Cobas<sup>®</sup> EGFR.

Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo con los criterios terminológicos comunes para eventos adversos versión 4.03. La respuesta tumoral objetiva se evaluó cada 3 meses según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1). Se midieron la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global desde la fecha de inicio de la administración de osimertinib hasta la progresión de la enfermedad, la muerte o el último día del estudio en el período de seguimiento, lo que ocurriese primero.

La mediana de supervivencia se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier. El 18 de enero de 2018 realizamos el análisis final sobre los eventos adversos y la eficacia. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando Stata Free version, 4905 Lakeway Drive College Station, Texas 77845-4512 EE. UU.

## Experiencia argentina del uso compasivo de osimertinib

Lorena Lupinacci, Gonzalo Recondo, Susana Sena, Gastón Boggio, Alejandro Muggeri, Carlos Rosenbrock, Federico Cayol, Martín Angel, Miguel Muñoz, Susana Berutti, Nicolás Castagneris, Dolores Gómez Bradley, José M. Lastiri, y José Nicolás Minatta

### Resultados

Analizamos 17 pacientes de 10 centros diferentes en Argentina en el período comprendido entre enero de 2016 y enero de 2018.

La edad media fue 61 años, mujeres 76%, PS: 0-1: 86%, no fumadores: 59%, histología: 15 adenocarcinomas y 2 indiferenciados, 14/17 con estadio IV en el momento del diagnóstico (Tabla 1).

**Tabla 1.** Descripción de las variables analizadas

	Número de pacientes – (%)
<b>Género: femenino</b>	13 (76)
<b>Edad (mediana, rango)</b>	61 (48-78)
<b>PS 0/1/2</b>	9 (52.9) / 6 (35.3) / 2 (11.7)
<b>No fumadores</b>	10 (59)
<b>Histología, adenocarcinoma/indiferenciado</b>	15 (88.2) / 2 (11.7)
<b>Estadio IV/recurrencia</b>	14 (82.3) / 3 (17.6)
<b>Metástasis SNC, +/-</b>	4 (23.5) / 13 (76.4)
<b>EGFR mutación</b>	
Ex 19 Del/Ex 21 L858R/Ex18/De novo	9 (52.9) / 4 / 1 / 3 (17.6)
Ex20 T790M	17 (100)

PS: performance status; EGFR: receptor de factor de crecimiento

Hallamos mutaciones de EGFR en exón 19 en 9 pacientes, 3 con evidencia de T790M de novo, el resto entre los exones 21 y 18.

En el momento del diagnóstico, 13 pacientes comenzaron el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa, y la mediana del tiempo de respuesta fue de 17 meses.

El sitio de progresión más frecuente fue pulmón/ pleura (85%) e hígado (21%).

Se realizó nueva biopsia en 13/17 pacientes. La principal dificultad para una biopsia exitosa fue el sitio o la complejidad del procedimiento a realizar. Se hizo una biopsia líquida en 6 de los 17, de los cuales 4 fueron positivos (Tabla 2). La tasa de respuesta con osimertinib fue del 68%.

Los efectos secundarios más comunes fueron: diarrea 31% (sólo 1 paciente con grado 3), erupción cutánea 18%. Uno presentó toxicidad hepática (hepatitis grado 3) (Tabla 3).

Respecto a supervivencia libre de enfermedad (Figura 1) y supervivencia global (Figura 2), las medianas no fueron alcanzadas al momento del análisis.

## Experiencia argentina del uso compasivo de osimertinib

Lorena Lupinacci, Gonzalo Recondo, Susana Sena, Gastón Boggio, Alejandro Muggeri, Carlos Rosenbrock, Federico Cayol, Martín Angel, Miguel Muñoz, Susana Berutti, Nicolás Castagneris, Dolores Gómez Bradley, José M. Lastiri, y José Nicolás Minatta

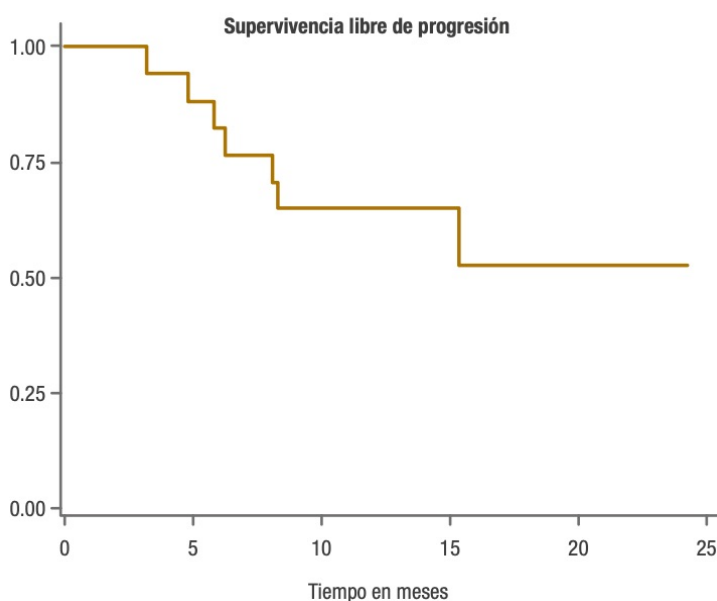
**Tabla 2.** Método de detección de mutación EGFR T790M

		Número de pacientes
<b>Sitio de re-biopsia</b>	Lesión primaria pulmón	8
	Metastasis pulmonar	2
	Adenopatía mediastinal	1
	Metástasis hepática	2
<b>Método de biopsia</b>	Fibrobroncoscopia	1
	Biopsia líquida	6 (4 positivas)
	Guiada por TC	12

**Tabla 3.** Eventos adversos

Total de pacientes (N = 17)	Todos los grados	Grado ≤ 2	Grado 3
<b>Diarrea</b>	(31%)	2	1
<b>Rash acneiforme, maculopapular, eritema</b>	(18%)	3	0
<b>Hepatitis</b>	(5.8%)	0	1
<b>Trombocitopenia</b>	(5.8%)	0	1

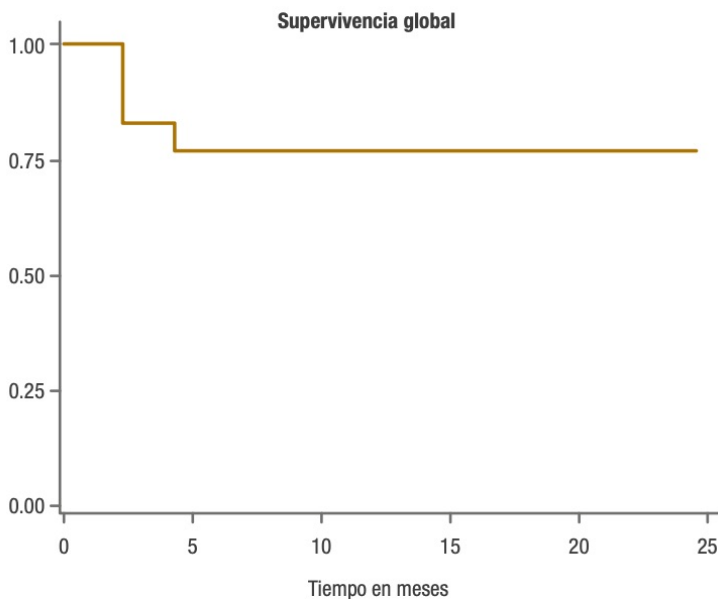
**Figura 1.** Evaluación de supervivencia libre de progresión evaluada por Kaplan-Meier



## Experiencia argentina del uso compasivo de osimertinib

Lorena Lupinacci, Gonzalo Recondo, Susana Sena, Gastón Boggio, Alejandro Muggeri, Carlos Rosenbrock, Federico Cayol, Martín Angel, Miguel Muñoz, Susana Berutti, Nicolás Castagneris, Dolores Gómez Bradley, José M. Lastiri, y José Nicolás Minatta

**Figura 2.** Evaluación de supervivencia global mediante Kaplan-Meier



### Discusión

Los pacientes con cáncer de pulmón y mutación detectable de EGFR tienen una supervivencia libre de progresión y supervivencia global superiores a aquellos pacientes sin mutación<sup>4</sup>. El tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa de primera y segunda generación es un estándar en nuestro país<sup>5</sup>. Al momento de la progresión de enfermedad hasta un 50% de los pacientes desarrollarán como mecanismo de resistencia la mutación de T790M que puede ser detectada en el tejido tumoral y también mediante biopsia líquida<sup>6</sup>. La re biopsia ante progresión de enfermedad se impone en la práctica cotidiana tanto para definir mecanismo de resistencia implicado como también para definir tratamiento a instaurar<sup>7</sup>.

Existen otros mecanismos de resistencia más allá de la mutación de T790M como amplificación de C-met, HER2, transición a histología células pequeñas, y cada uno de estos implica un tratamiento diferente<sup>8</sup>.

La biopsia líquida, entendida como la evaluación de ADN tumoral circulante en sangre, es una realidad en la práctica asistencial para pacientes con cáncer de pulmón y tiene la ventaja de obtener información sin la necesidad de una biopsia invasiva, así como también soluciona el problema de biopsias de difícil acceso<sup>9</sup>.

La mutación T790M puede detectarse de novo y/o como mutación de resistencia adquirida y es factor pronóstico y predictivo para el uso de inhibidores de tercera generación (osimertinib/ dacomitinib)<sup>10,11</sup>.

De la revisión bibliográfica respecto a la evaluación de eficacia y tolerancia de osimertinib, en primer lugar podemos evaluar lo sucedido en el primer estudio para pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón avanzado con

## Experiencia argentina del uso compasivo de osimertinib

Lorena Lupinacci, Gonzalo Recondo, Susana Sena, Gastón Boggio, Alejandro Muggeri, Carlos Rosenbrock, Federico Cayol, Martín Angel, Miguel Muñoz, Susana Berutti, Nicolás Castagneris, Dolores Gómez Bradley, José M. Lastiri, y José Nicolás Minatta

mutación detectable de EGFR y previamente tratados con EGFR-TKI (AURA trial)<sup>3</sup>, donde la tasa de respuesta objetiva fue de 62%, las toxicidades fueron diarrea (43%; grado  $\geq 3$ ,  $< 1\%$ ) y rash (40%; grado  $\geq 3$ ,  $< 1\%$ ).

En el ensayo clínico de posicionamiento en primera línea (Flaura trial) se obtuvo una tasa de respuesta de 80% y un mejor perfil de toxicidad de osimertinib comparado con el tratamiento estándar EGFR-TKI<sup>12</sup>. En este estudio las toxicidades más frecuentes fueron, al igual que en nuestra población, rash y diarrea, pero con mayor porcentaje de eventos.

Cuando comparamos los resultados de eficacia con el programa de uso compasivo desarrollado en Japón, que muestra una población menos seleccionada que los ensayos clínicos, con una población de 18 pacientes en total, se asemejan aún más los resultados de respuesta objetiva (62.5%) a los hallados en nuestra población de pacientes analizados. Respecto a las toxicidades en dicho programa, se han descrito mayor porcentaje de estomatitis y paroniquia, de todas maneras rash y diarrea fueron eventos adversos frecuentes, esto podría deberse a diferencia étnica (población asiática)<sup>13</sup>.

En nuestra población real life experience de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado EGFRm T790M, que progresaron después del tratamiento con EGFR-TKI, osimertinib proporcionó un perfil de toxicidad aceptable y con menores tasas de incidencia de cada uno de ellos en relación a las toxicidades evidenciadas con inhibidores de tirosina quinasa de primera generación (erlotinib/gefitinib).

Nosotros encontramos tasas de respuesta global similares a las descritas en publicaciones de ensayos clínicos y en programas de uso compasivo de regiones asiáticas. En nuestra serie no pudimos alcanzar la mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Alsharedi M, Bukamur H, Elhamdani A. Osimertinib for the treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Drugs Today (Barc)* 2018; 54:369-79.
2. Bollinger MK, Agnew AS, Mascara GP. Osimertinib: A third-generation tyrosine kinase inhibitor for treatment of epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer with the acquired Thr790Met mutation. *J Oncol Pharm Pract* 2018; 24:379-88.
3. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol* 2017; 35:1288-96.
4. Aguiar F, Fernandes G, Queiroga H, et al. Overall survival analysis and characterization of an EGFR mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) population. *Arch Bronconeumol* 2018; 54:10-1.
5. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD010383. doi:10.1002/14651858. CD010383.pub2.
6. Fassunke J, Ihle MA, Lenze D, et al. EGFR T790M mutation testing of non-small cell lung cancer tissue and blood samples artificially spiked with circulating cell-free tumor DNA: results of a round robin trial. *Virchows Arch* 2017; 471:509-20.
7. Hijmering-Kappelle LBM, van der Wekken AJ, Hiltermann TJN, Groen HJM. New biopsy at lung cancer progression: rational

## Experiencia argentina del uso compasivo de osimertinib

Lorena Lupinacci, Gonzalo Recondo, Susana Sena, Gastón Boggio, Alejandro Muggeri, Carlos Rosenbrock, Federico Cayol, Martín Angel, Miguel Muñoz, Susana Berutti, Nicolás Castagneris, Dolores Gómez Bradley, José M. Lastiri, y José Nicolás Minatta

treatment of resistant lung cancer. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2017; 161:D1229.

8. Suda K, Onozato R, Mitsudomi T. EGFR T790M mutation: a double role in lung cancer cell survival? *J Thorac Oncol* 2009; 4:1-4.

9. Kwapisz D. The first liquid biopsy test approved. Is it a new era of mutation testing for non-small cell lung cancer? *Ann Transl Med* 2017; 5:46.

10. Liu Y, Sun L, Xiong ZC, et al. Meta-analysis of the impact of de novo and acquired EGFR T790M mutations on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer receiving EGFR-TKIs. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 2267-79.

11. Liao BC, Lin CC, Yang JC. Second and third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2015; 27:94-101.

12. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113-25.

13. Fujiwara Y, Goto Y, Kanda S, et al. Efficacy and safety of osimertinib in a Japanese compassionate use program. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47:625-9.