

## ASTRIS, estudio de mundo real con osimertinib en pacientes EGFR mutados, progresados con T790M. Características de la cohorte Argentina.

Gonzalo Recondo, Mónica Casalnuovo, Florencia Tsou, Vanina Wainstein, Ignacio Díaz Pérez, Patricia Biolchi, Florencia Reinhold, y Claudio Martin

Hospital Universitario CEMIC, Centro Oncológico LUCEN, Instituto Alexander Fleming, AstraZeneca Argentina, Buenos Aires, Argentina

### Resumen

Entre los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado con un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mutado, los inhibidores de la tirosina quinasa EGFR (TKI) son la terapia estándar de primera línea. A pesar de las altas tasas de respuesta tumoral con EGFR-TKI de primera línea, la enfermedad progresa en la mayoría de los casos después de 9 a 13 meses de tratamiento. En el momento de la progresión, alrededor del 60% tiene una mutación T790M en el gen que codifica el EGFR.

Osimertinib es un EGFR-TKI irreversible oral selectivo para las mutaciones, tanto EGFR como T790M, de resistencia y con actividad en el sistema nervioso central.

Osimertinib mejoró la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a platino/premetrexed según los resultados del estudio AURA3 en pacientes con CPCNP avanzado EGFR mutado, progresado con una mutación T790M.

Presentamos las características demográficas y los patrones de diagnóstico de los pacientes incluidos en Argentina en el ensayo clínico ASTRIS de osimertinib, actualmente en curso, según el primer análisis interino planificado.

**Palabras clave:** EGFR-TKI, mutación T790M

### Abstract

Among patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with a mutant epidermal growth factor receptor (EGFR), EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the standard first-line therapy. Despite high tumor response rates with first-line EGFR-TKIs, disease progresses in the majority after 9 to 13 months of treatment. At the time of progression, about 60% of patients are found to have a T790M mutation in the gene encoding EGFR.

Osimertinib is an oral, irreversible EGFR-TKI that is selective for both EGFR-TKI sensitizing and T790M resistance mutations with activity in the central nervous system.

Osimertinib improved progression free survival (PFS) vs. platinum/pemetrexed according to AURA3 study results in patients with advanced EGFR mutated NSCLC progressed with a T790M mutation.

We present demographic characteristics and diagnostic patterns of patients included in Argentina in ASTRIS trial of osimertinib, currently ongoing, according to the first planned interim analysis.

**Key words:** EGFR-TKI, T790M mutation

## ASTRIS, estudio de mundo real con osimertinib en pacientes EGFR mutados, progresados con T790M. Características de la cohorte Argentina.

Gonzalo Recondo, Mónica Casalnuovo, Florencia Tsou, Vanina Wainstein, Ignacio Díaz Pérez, Patricia Biolchi, Florencia Reinhold, y Claudio Martin

### Introducción

Los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) de primera o segunda generación son la primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que presentan mutación del gen EGFR.

Las mutaciones más comunes de este gen son la delección del exón 19 y la mutación L858R del exón 21. Ambas constituyen casi el 90% de las mutaciones del EGFR y se las conoce como mutaciones de sensibilidad.

Aproximadamente entre los 9 y 11 meses de tratamiento (mediana de supervivencia libre de progresión - SLP)<sup>1-3</sup>, muchos de estos pacientes presentarán progresión clínica de enfermedad debido a una resistencia adquirida a los ITK's. En el 60% de los casos, esta resistencia es secundaria a la aparición de una nueva mutación, también del EGFR, que es la sustitución de una treonina por una metionina en la posición 790 del exón 20, más conocida como mutación T790M<sup>4</sup>.

Osimertinib es un ITK de tercera generación, oral, de unión irreversible con el receptor, activo en sistema nervioso central (SNC) que actúa tanto en las mutaciones de sensibilidad como en la mutación de resistencia T790M.

Esto fue demostrado en un estudio fase III, AURA 3<sup>5</sup>, que comparó osimertinib 80 mg vía oral al día versus doblete de quimioterapia basada en platino en segunda línea para pacientes con CPCNP EGFRm progresados con T790M.

Osimertinib demostró un beneficio clínico y estadístico en SLP (10.1 m vs. 4.4 m; HR 0.30; IC 95% 0.23-0.41; p<0.001) versus platino/ premetrexed, además de mejores tasas de respuesta clínica (71% vs. 31%; odds ratio 5.39; p<0.001). Este beneficio fue demostrado tanto en pacientes sin metástasis cerebrales como en aquellos con metástasis en el sistema nervioso central (SCN)<sup>6</sup>.

ASTRIS7 fue el primer estudio de mundo real con osimertinib en pacientes T790M positivos en el que participaron más de 3500 pacientes distribuidos por Asia, Europa, Estados Unidos y América Latina.

Aquí presentamos los datos demográficos y las características clínicas de la cohorte argentina del estudio en su primer análisis interino.

### Materiales y métodos

ASTRIS es un estudio fase III abierto, de brazo único, multicéntrico, multinacional, de evidencia de mundo real (RWT) destinado a evaluar la eficacia y seguridad de osimertinib en pacientes con cáncer de pulmón avanzado o metastásico de células no pequeñas con mutación T790M positiva que han recibido previamente un EGFR-ITK.

Los criterios de inclusión fundamentales fueron: adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con una mutación T790M confirmada que recibieron una terapia previa con EGFR-TKI; OMS performance status 0-2. La mutación T790M debía confirmarse por una prueba debidamente validada. Se admitieron pacientes con metástasis asintomáticas del SNC. Recibieron osimertinib 80 mg una vez al día mientras continuaran recibiendo beneficio clínico, según lo juzgado por el investigador.

## ASTRIS, estudio de mundo real con osimertinib en pacientes EGFR mutados, progresados con T790M. Características de la cohorte Argentina.

Gonzalo Recondo, Mónica Casalnuovo, Florencia Tsou, Vanina Wainstein, Ignacio Díaz Pérez, Patricia Biolchi, Florencia Reinhold, y Claudio Martín

Se incluyeron datos demográficos, información necesaria para determinar la elegibilidad de pacientes (incluyendo historial médico y características actuales de la enfermedad y estado mutacional del EGFR), eficacia registrada por el investigador (incluyendo la progresión de la enfermedad y respuesta del tumor), la supervivencia global (SG) y seguridad (incluyendo eventos adversos graves [SAEs], la modificación de la dosis y los eventos adversos de interés especial).

Se utilizó estadística descriptiva para todas las variables, según el caso. Las variables continuas fueron resumidas por el número de observaciones, media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo. Las variables categóricas se resumieron por recuentos de frecuencia y porcentajes para cada categoría (STATSTM 2.0).

### Resultados

Argentina incluyó 29 pacientes en tres centros. De esos, 25 estaban vivos al momento del cierre del primer análisis, el 20 de octubre de 2017, (78.1%) y 4 habían fallecido. La mediana de seguimiento fue de 3.3 meses (0-8). La edad media fue 59.6 años (35-91), 72.4% (21) eran menores de 65 años, 82.8% mujeres, 96.6% caucásicos, ECOG 0-1 65.5%, ECOG 2 20.7% (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes

Características basales N= 29	n (%)
<b>Edad mediana (rango)</b>	59.6 (35-91)
< 65	21 (72%)
≥65	8 (27%)
<b>Mujeres</b>	24 (82%)
<b>Etnia</b>	
Caucásica	28 (96%)
Asiática	1 (2%)
<b>Peso; media ± SD</b>	69.9 ± 13
<b>OMS PS</b>	
0-1	25 (86%)
2	4 (13%)

*OMS PS: Organización Mundial de la Salud performance status*

Los tratamientos anteriores incluyeron gefitinib 37.9%, 31% de erlotinib y afatinib 37.9%. El 48.3% había recibido

## ASTRIS, estudio de mundo real con osimertinib en pacientes EGFR mutados, progresados con T790M. Características de la cohorte Argentina.

Gonzalo Recondo, Mónica Casalnuovo, Florencia Tsou, Vanina Wainstein, Ignacio Díaz Pérez, Patricia Biolchi, Florencia Reinhold, y Claudio Martín

quimioterapia previa, 6.9% inmunoterapia y 31% radioterapia previos a recibir osimertinib (Tabla 2).

Se incluyeron en este estudio sólo pacientes con T790M positivo, 27.6% (8) tenían biopsia de tejido a la progresión, 65.5% (19) fueron diagnosticados por muestra de plasma, 3.4% (1) por citología y 3.4% (1) biopsia de médula ósea. El origen del tejido de la biopsia fue un tumor primario en el 87.5% y metástasis en 12.5% de los casos.

Todos tenían mutación T790M, T790M como mutación única en 72.4% (21) y en combinación con otras mutaciones de EGFR en 27.6% (8). Las otras mutaciones coexistentes de EGFR fueron delección del exón 19 20.7%, inserción del exón 20 6.9% y L858R 6.9%.

Los métodos de testeo más utilizados fueron Roche Cobas 1, QIAGEN Therascreen 16, Kit de Entrogen EGRF 3, secuenciación de Sanger 1, ddPCR 7 y desconocido 1 (Tabla 3).

**Tabla 2.** Características del tumor y tratamientos previos

<b>Estadio al diagnóstico</b>	
Estadio I-III	1 (4%)
Estadio IV	26 (89%)
Desconocido	2 (7%)
<b>Compromiso del SNC al diagnóstico (9 evaluados)</b>	
Metástasis en SNC	1 (11%)
<b>TKI previos</b>	
Gefitinib	11 (38%)
Erlotinib	9 (31%)
Afatinib	11 (38%)
<b>Quimioterapia previa</b>	14 (48%)
Primera línea	9 (64%)
Segunda línea	4 (29%)
Tercera línea	1 (7%)
Adyuvante	2 (14%)
<b>Cualquier inmunoterapia previa</b>	2 (7%)
<b>Terapia antiangiogénica</b>	0
<b>Cualquier radioterapia previa</b>	9 (31%)
Adyuvante	1
Paliativa	8
<b>Cirugía previa</b>	
Lobectomía	1 (3%)

SNC: Sistema nervioso central; TKI: Inhibidores de tirosina quinasa

**Tabla 3.** Tipos de muestra y mutaciones encontradas

N= 29	n (%)
<b>Tipo de muestra</b>	
Biopsia de tejido	8 (28)
Tumor primario	7 (87)
Metástasis (hígado)	1 (12)
Plasma (ctDNA)	19 (66)
PAF	1 (3)
Médula ósea	1 (3)
<b>Tipo de test (plasma o tejido)</b>	
Roche Cobas EGFR	1 (3)
Qiagen Therascreen EGFR Kit	16 (55)
Entrogen EGFR Kit	3 (10)
Sanger Sequencing	1 (3)
ddPCR	7 (24)
<b>Mutación EGFR T790M</b>	
T790M positiva	29 (100)
T790M sola	21 (72)
T790M + del EXON 19	5 (17)
T790M + L858R	1 (3)
T790M+ del EXON 19 + ins EXON 20	1 (3)
T790M + ins EXON 20 + L858R	1 (3)

PAF: Punción con aguja fina

## Discusión

ASTRIS es el primer estudio de vida real prospectivo en evaluar la eficacia de osimertinib en pacientes progresados

## ASTRIS, estudio de mundo real con osimertinib en pacientes EGFR mutados, progresados con T790M. Características de la cohorte Argentina.

Gonzalo Recondo, Mónica Casalnuovo, Florencia Tsou, Vanina Wainstein, Ignacio Díaz Pérez, Patricia Biolchi, Florencia Reinhold, y Claudio Martin

con T790M.

Los datos de la cohorte argentina no difieren de los datos presentados en publicaciones similares alrededor del mundo.

Los pacientes eran fundamentalmente mujeres (82%) y menores de 65 años (72%). La mayoría de ellos habían sido diagnosticados en estadio IV (89%).

El uso de ITK previos se distribuye homogéneamente entre los tres aprobados en primera línea, y un tercio había recibido quimioterapia como primera línea de tratamiento.

A la progresión, dos tercios de los pacientes fueron analizados usando muestra de plasma (ctDNA), y en el 26% de los casos el hallazgo de la mutación T790M se asoció con otra mutación del gen EGFR.

En nuevos fármacos, este tipo de estudios de acceso temprano amplían la confianza observada en los ensayos clínicos en una población de mundo real, favoreciendo la toma de decisiones.

En conclusión, los datos epidemiológicos analizados de la cohorte argentina del estudio ASTRIS refuerzan aquellos hallados en los estudios aleatorizados pivotales.

Se aguardan datos de eficacia en análisis ulteriores.

**Conflicto de intereses:** Los Dres. Claudio Martin y Gonzalo Recondo realizan asesoramiento para el laboratorio AstraZeneca. Los Dres. Ignacio Díaz Pérez, Patricia Biolchi y Florencia Reinhold pertenecen al departamento Médico del Laboratorio AstraZeneca.

### Bibliografía

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-57.
2. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239-46.
3. Wu Y-L, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:213-22.
4. Jenkins S, Chih-Hsin Yang J, Jänne PA, et al. EGFR mutation analysis for prospective patient selection in two phase II registration studies of osimertinib. *J Thorac Oncol* 2017; 12:1247-56.
5. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629-40.
6. Mok T, Ahn MJ, Han J-Y, et al. CNS response to osimertinib in patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: Data from a randomized phase III trial (AURA3). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Supl): 9005.
7. Real world treatment study of AZD9291 for advanced/ metastatic EGFR T790M mutation NSCLC (ASTRIS). En: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02474355>; análisis interino realizado el 20 de octubre de 2017; consultado el

## ASTRIS, estudio de mundo real con osimertinib en pacientes EGFR mutados, progresados con T790M. Características de la cohorte Argentina.

Gonzalo Recondo, Mónica Casalnuovo, Florencia Tsou, Vanina Wainstein, Ignacio Díaz Pérez, Patricia Biolchi, Florencia Reinhold, y Claudio Martin

10/10/2018.