

# ONCOLOGIE THORACIQUE

Par **Lucas GUNAY**

Interne d'oncologie

## Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC, D. Planchard et al., 2023



### Introduction

L'Osimertinib est un ITK de troisième génération qui inhibe fortement, sélectivement et de manière irréversible les mutations sensibilisantes à l'EGFR-TKI et la mutation de résistance de l'EGFR p.Thr790Met (T790M).

Cette molécule a en effet montré son efficacité dans les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) mutés EGFR, y compris sur les métastases du système nerveux central.

À cet effet, il est le traitement de première ligne dans les CPNPC avancés mutés EGFR sur la base des données de l'étude de phase III FLAURA mettant en évidence une supériorité de la survie sans progression chez les patients traités par osimertinib en comparaison aux patients traités par ITK de première génération.

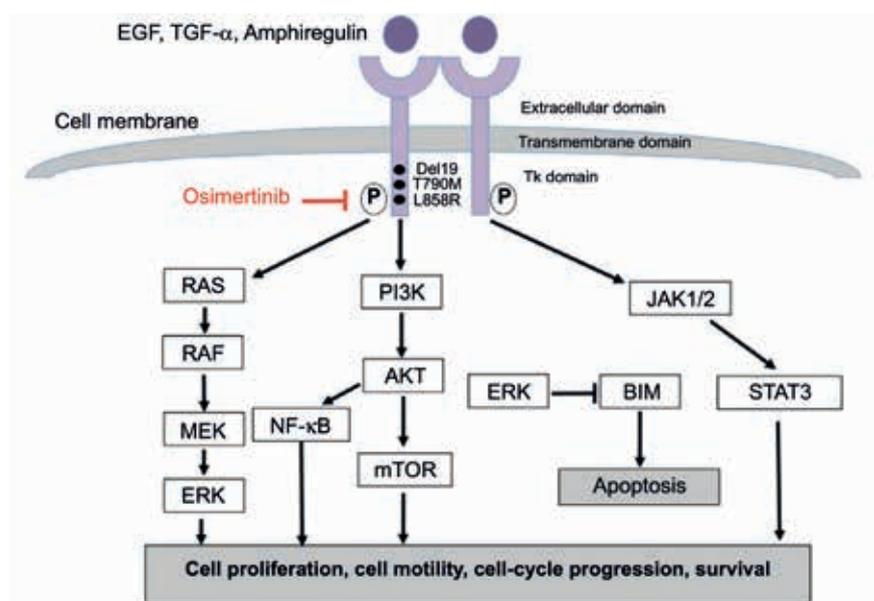
Malgré l'efficacité du traitement de première ligne par osimertinib, la majorité des patients auront une progression de leur maladie.

Des études de phase II et III ont montré davantage d'efficacité concernant l'association du gefitinib (ITK de première génération)

en association avec une double chimiothérapie par carboplatine-pemetrexed en comparaison avec le gefitinib seul.

Ainsi, l'étude FLAURA 2 se base sur ces résultats pour soutenir l'hypothèse qu'une association osimertinib avec une double chimiothérapie par sels de platine-pemetrexed montrerait une supériorité clinique en comparaison avec l'osimertinib seul.

L'étude FLAURA 2 est une étude de phase III internationale ouverte randomisée qui a évalué l'efficacité et la sécurité de l'association osimertinib et sels de platine-pemetrexed en comparaison avec l'osimertinib seul chez les patients ayant un CPNPC EGFR muté.



EGFR pathway and mechanism of action of osimertinib.

Abbreviation: EGFR, epidermal growth factor receptor; TGF, transforming growth factor.

## Méthode

Pour être inclus, les patients devaient avoir plus de 18 ans (20 ans au Japon), avoir un CPNPC localement avancé ou métastatique sans avoir bénéficié de traitement par chimiothérapie préalable. Une confirmation centrale ou périphérique de la mutation de l'exon 19 de l'EGFR ou de la mutation p.Leu858Arg (L858R) seule ou avec d'autres mutations de l'EGFR était nécessaire. Les patients devaient avoir un PS <2 et ceux qui présentaient des métastases cérébrales avec lésions cérébrales stables étaient éligibles. Toute irradiation préalable ou traitement par corticoïdes devaient être terminés deux semaines au préalable du début du traitement de l'étude.

L'étude était scindée en deux parties avec une première partie dans laquelle les patients n'étaient pas randomisés, avec pour but l'analyse de la sécurité du traitement par un comité d'évaluation indépendant. Dans un second temps, les patients ont subi une randomisation équilibrée avec réalisation de 2 bras de traitement dont l'un bénéficiait du protocole osimertinib seul et l'autre bras, l'association osimertinib et chimiothérapie (pemetrexed + cisplatine ou carboplatine).

Dans le bras concerné par l'association, l'osimertinib était administré à 80 mg par jour, le pemetrexed IV à 500 mg/m<sup>2</sup>, le cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> ou le carboplatine avec une aire sous la courbe concentration/temps à 5 mg/mL/min administrées en IV à J1 et J21 pendant 4 cycles. Le choix du traitement par carboplatine ou cisplatine était décidé en amont de la randomisation par l'investigateur. Par la suite,

les patients bénéficiaient traitement par maintenance par Osimertinib 80 mg et pemetrexed 500 mg toutes les 3 semaines.

Les patients inclus dans le bras bénéficiant de la monothérapie par osimertinib recevaient 80 mg d'osimertinib quotidiennement.

Le traitement était ainsi poursuivi jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie telle que définie selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST), version 1.1, jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou cliniquement significatifs ou jusqu'à ce qu'un autre critère d'interruption soit rempli. Le traitement au-delà de la progression de la maladie était autorisé si le patient présentait un bénéfice clinique continu, selon le jugement de l'investigateur.

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par l'investigateur et définie par le délai entre le début de la randomisation et la progression clinique objective de la maladie ou la mort liée à toute cause en l'absence de critères de progression (évalué selon les critères RECIST 1.1). Une analyse primaire de la survie sans progression a été réalisée (sur la base de l'évaluation de l'investigateur) lorsque 278 événements sont survenus parmi les patients randomisés. Les critères de jugement secondaires incluaient la survie globale, la réponse objective, la durée de la réponse, le contrôle de la maladie, l'intensité de la réponse et la réalisation d'une deuxième évaluation de la survie sans progression. Enfin, le profil de sécurité était aussi évalué.

## Évaluation

L'évaluation tumorale thoracique et abdominale a été réalisée radiologiquement à l'entrée de l'étude, à 6 semaines et à 12 semaines puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression clinique. Un scanner cérébral était réalisé à l'entrée de l'étude et lors de la progression de la maladie chez tous les patients. Les patients présentant des métastases cérébrales à l'entrée de l'étude bénéficiaient de scanners cérébraux à chaque évaluation de la maladie.

## Résultats

Entre juin 2020 et le 22 décembre 2021, total de 557 patients ont été randomisés (279 dans le bras osimertinib-chimio) et 278 patients dans le bras osimertinib seul. 276 patients ont eu l'association pembrolizumab-chimiothérapie, 275 patients ont reçu le traitement par osimertinib seul et 6 patients n'ont aucun traitement. Parmi les patients randomisés, 41 % avaient des métastases cérébrales et 53 % des métastases extra-thoraciques.

Lors de la date de fin de recueil des données le 3 avril 2023, la durée totale d'exposition était de 22.3 mois dans le bras osimertinib-chimiothérapie et 19.3 mois dans le bras osimertinib seul. Dans l'ensemble, le critère de jugement principal est survenu chez 120 patients (43 %) dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et chez 166 patients (60 %) dans le groupe osimertinib avec une durée de suivi médiane pour la survie sans progression de 19,5 mois dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et de 16,5 mois dans le groupe osimertinib. À 24 mois, le pourcentage de patients vivants et sans pro-

gression était de 57 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 50 à 63) dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et de 41 % (IC à 95 %, 35 à 47) dans le groupe osimertinib-chimiothérapie. Les courbes de Kaplan - Meier ont montré une séparation précoce entre les groupes d'essai en faveur de l'osimertinib - chimiothérapie, qui a été maintenue tout au long du suivi. Ainsi, la survie globale sans progression, évaluée par l'investigateur, était significativement plus longue dans le groupe osimertinib-chimiothérapie que dans le groupe osimertinib (hazard ratio de progression de la maladie ou de décès, 0,62 ; IC à 95 %, 0,49 à 0,79 ; P < 0,001 ; survie médiane sans progression, 25,5 mois contre 16,7 mois) cf. figure 1.

L'évaluation de la survie sans progression par un comité central indépendant était concordante avec l'évaluation de l'investigateur (hazard ratio, 0,62; 95% CI, 0,48 à 0,80).

Le bénéfice en termes de survie sans progression avec l'association osimertinib-chimiothérapie semblait être conforme dans les sous-groupes (incluant les sous-groupes définis en fonction du type de mutation de l'EGFR et de la présence ou de l'absence de métastases du SNC au départ).

Parmi les patients présentant une délétion de l'exon 19, la survie médiane sans progression était de 27,9 mois dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et de 19,4 mois dans le groupe osimertinib ; parmi ceux porteurs de la mutation L858R, elle était respectivement de 24,7 mois et 13,9 mois, parmi ceux qui avaient des métastases du SNC au départ, la survie médiane sans progression était de 24,9 mois dans

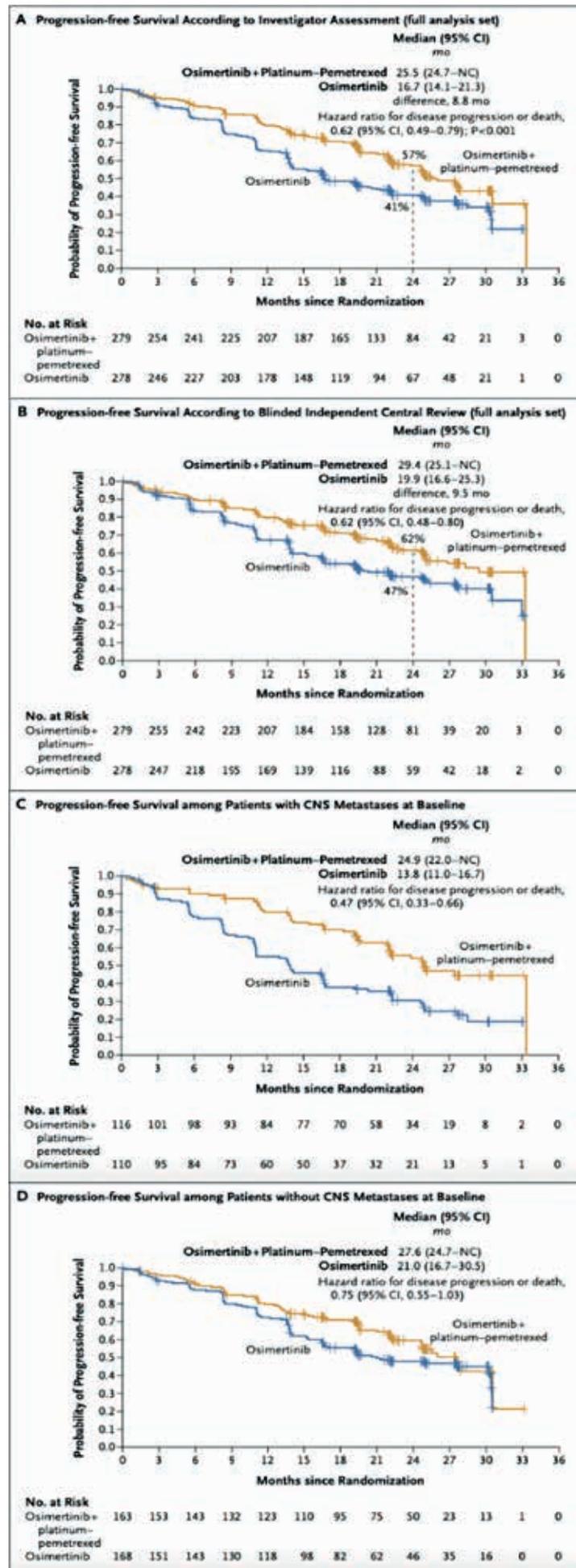


Figure 1. Résultats principaux de l'étude

le groupe osimertinib-chimiothérapie et de 13,8 mois dans le groupe osimertinib. Enfin, parmi ceux qui n'avaient pas de métastases du SNC au départ, elle était respectivement de 27,6 mois et 21 mois.

La raison la plus fréquente d'arrêt de l'osimertinib était la progression de la maladie (25 % des patients dans le bras osimertinib-chimiothérapie contre 43 % dans le bras osimertinib seul ainsi que les effets secondaires (11 % vs 6 %).

L'apparition des effets secondaires était la cause la plus fréquente d'arrêt du carboplatine, du cisplatine (47 patients soit 17 %) et du pemetrexed 119 patients (43 %). Les effets indésirables toxiques hématologiques étaient les plus fréquents et ont été rapportés chez 197 patients (71 %) dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et chez 66 patients (24 %) dans le groupe osimertinib. Des événements indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 176 patients (64 %) dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et chez 75 patients (27 %) dans le groupe osimertinib. De même, les effets secondaires gastro-intestinaux à type de nausées étaient plus importants dans le groupe osimertinib-chimiothérapie que dans le groupe osimertinib (dans 43 % contre 10 %) ainsi qu'une anorexie (chez 31 % contre 9 %), de la constipation (chez 29 % contre 10 %) et des vomissements (chez 26 % contre 6 %).

Les mécanismes exacts du bénéfice clinique observé avec l'osimertinib en association avec une double chimiothérapie par sels de platine-pémétrexed par rapport à l'osimertinib seul ne

sont pas actuellement connus. L'osimertinib est un ITK très puissant et sélectif, alors que le traitement par le pémétrexed et un agent à base de platine a un effet antitumoral non sélectif.

Ainsi, il est possible que la combinaison puisse surmonter l'hétérogénéité intra-tumorale grâce un effet synergique via la destruction de différentes populations cellulaires. Les analyses exploratoires en cours, y compris les analyses basées sur l'ADN tumoral circulant, pourraient fournir des informations sur les biomarqueurs prédictifs de la combinaison.

Le bénéfice en termes de survie sans progression dans la population globale semble être superposable dans tous les sous-groupes prédéfinis, quelles que soient les caractéristiques démographiques ou pathologiques. Le bénéfice de la thérapie combinée par rapport à la monothérapie a également été observé dans les sous-groupes de patients tels que les patients présentant des métastases du SNC ou des mutations L858R au départ donc des facteurs associés à un pronostic plus sombre.

### Limites et conclusion

L'essai peut être limité par les facteurs suivants :

Dans un premier temps, l'essai a inclus uniquement des patients présentant des mutations courantes de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou L858R) et qui représentent la majorité des mutations de l'EGFR dans le CPNPC avancé. Ainsi, l'essai FLAURA2 fournit peu de données en termes d'efficacité concernant l'association autres mutations EGFR.

Deuxièmement, FLAURA2 était un essai ouvert donc soumis aux biais d'évaluation de l'investigateur. Cependant, la similarité observée entre l'évaluation réalisée par l'investigateur et celle menée sur la base d'un examen central indépendant en aveugle a également été observée dans l'essai de phase 3, randomisé et ouvert, AURA3, qui évaluait le traitement de deuxième intention par l'osimertinib par rapport au traitement de deuxième intention par l'osimertinib-pémétrexed et sel de platine.

Dans cet essai, l'osimertinib associé à une chimiothérapie avec du pémétrexed et un agent à base de platine a significativement amélioré la survie sans progression par rapport à l'osimertinib seul dans le contexte du traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC avancé muté par EGFR. Pris ensemble, les résultats de cet essai soutiennent l'association de l'osimertinib et du platine-pémétrexed comme nouvelle option de traitement pour les patients ayant un CPNPC muté EGFR.