

Lunedì 30 SETTEMBRE 2019

ESMO. Tumore del polmone EGFR mutato: osimertinib in prima linea prolunga del 21% la sopravvivenza

Lo studio FLAURA, effettuato con osimertinib, un EGFR TKI di nuova generazione, dopo aver dimostrato un vantaggio sulla sopravvivenza libera da malattia, conferma la sua superiorità (+21%) rispetto ai vecchi EGFR TKI anche sulla sopravvivenza globale. Una differenza mediana di otto mesi di guadagno di sopravvivenza e meno effetti collaterali. Si punta dunque adesso al posizionamento di osimertinib in prima linea di trattamento.

E' una di quelle notizie da sottolineare, offrendola alla sterminata platea della sessione plenaria del congresso dell'ESMO in corso a Barcellona. Perché è la prima volta nella storia del tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) EGFR-mutato (circa il 10% dei pazienti NSCLC hanno questa mutazione) che un farmaco dimostra un vantaggio sulla sopravvivenza, rispetto agli altri farmaci di questa stessa classe. La molecola in questione è osimertinib, un EGFR-TKI di terza generazione, e lo studio che ha sancito questo risultato eccezionale è il FLAURA.

Osimertinib, una piccola molecola a somministrazione orale (è formulato in compresse da 40 o 80 mg che si assumono una volta al giorno), è stato confrontato in questo studio con altri EGFR-TKI di vecchia generazione, in un gruppo di 556 pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), EGFR-mutati, in fase avanzata e non trattati in precedenza.

Già un paio di anni fa erano stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine* i dati relativi all'*endpoint* primario dello studio, la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS), che avevano mostrato un vantaggio di osimertinib rispetto ai controlli (trattati con gefitinib o erlotinib). I risultati avevano evidenziato una durata mediana della risposta di 17,2 mesi con osimertinib contro gli 8,5 mesi ottenuti dagli EGFR-TKI di vecchia generazione. Adesso che sono arrivati 'a maturazione' i dati sulla sopravvivenza, viene confermato il vantaggio di osimertinib rispetto agli altri farmaci della classe: a tre anni dall'inizio del trattamento risulta ancora vivo il 54% dei pazienti trattati con osimertinib, contro il 44% di quelli trattati con inibitori di vecchia generazione.

I dati sulla sopravvivenza complessiva (OS) dunque non solo confermano il vantaggio di osimertinib rispetto ai vecchi EGFR-TKI, ma sanciscono un nuovo record. "E' la prima volta – commenta il professor **Filippo de Marinis**, responsabile dell'Oncologia Toracica dello IEO di Milano – che si osserva un vantaggio sulla sopravvivenza in questa tipologia di pazienti. In particolare, i soggetti trattati con osimertinib presentano una sopravvivenza mediana di 38,6 mesi, contro i 31,8 mesi di quelli trattati con la vecchia generazione di questa classe di farmaci. Il che, tradotto in percentuale, significa che osimertinib offre ai pazienti il 21% in più di sopravvivenza rispetto agli inibitori di prima generazione. Un vantaggio netto di 8 mesi tra i due gruppi di trattamento, nonostante il fatto che alla progressione di malattia, il 31% dei pazienti trattati con i vecchi EGFR-TKI, avessero fossero 'crossati' al trattamento con osimertinib.

Va aggiunto anche che questo farmaco diffonde molto meglio a livello cerebrale; ciò significa che ritarda la comparsa di metastasi cerebrali e ne ritarda la progressione in chi ne è già portatore (circa il

30% dei pazienti con questa forma tumorale presenta metastasi cerebrali alla diagnosi).”

Ma i vantaggi del nuovo farmaco non si esauriscono qui. “I vecchi EGFR-TKI sono gravati da maggior effetti collaterali. Con osimertinib risultano molto ridotti il *rash* cutaneo e la tossicità gastro-intestinale (diarrea); i pazienti trattati con il nuovo farmaco inoltre non presentano la paronichia, un effetto indesiderato invalidante, che colpisce le dita delle mani e dei piedi con i farmaci di vecchia generazione”.

Osimertinib è stato già inserito da un anno nelle linee guida dell’ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) come prima linea di trattamento per i pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule EGFR-mutati; in Italia è disponibile per i pazienti in prima linea solo in CNN (l’ospedale può cioè comprare il farmaco dall’azienda al prezzo ‘politico’ di 1 euro, ma non è ancora previsto il rimborso AIFA in prima linea). Il farmaco è rimborsato per ora solo in seconda linea, per i pazienti progrediti dopo trattamento con gli EGFR-TKI di vecchia generazione e nuovamente sottoposti a biopsia che abbia dimostrato la comparsa della mutazione di resistenza T790M. “Analizzando la realtà italiana – incalza il professor de Marinis – questa terapia è ad oggi disponibile per non più del 40% dei pazienti con tumore del polmone e mutazione EGFR, che nel nostro Paese sono circa 2.200 l’anno; a tutti gli altri viene negato un farmaco che può dare 4 anni di sopravvivenza. Ci auguriamo che i risultati di sopravvivenza di questo studio facciamo modificare presto le indicazioni”.

Maria Rita Montebelli