

léčbou pemetrexedem pokračovala do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním sledovaným parametrem bylo PFS hodnocené zkoušejícím a také při doplňkové analýze nezávislou komisí. Hlavní sekundární sledované parametry zahrnovaly OS, podíl objektivních léčebných odpovědí (ORR) aj.

Populace ve studii

Vstupní demografické charakteristiky byly mezi terapeutickými skupinami vyvážené. Medián věku byl ve skupině s kombinovanou léčbou 61 let a ve skupině s monoterapií osimertinibem 62 let, muži tvořili 38 %, resp. 39 % populace, ECOG PS 0 mělo v obou skupinách 37 % pacientů, srovnatelné bylo i zastoupení typu mutace EGFR (delece exonu 19 u 61 %, resp. 60 % účastníků, L858R u 38 % v obou skupinách), metastázy mělo 95 %, resp. 97 % zařazených, z toho 53 %, resp. 54 % extrathorakální a 42 %, resp. 40 % v CNS, a srovnatelná byla i výchozí velikost nádoru (medián 57 mm) (1).

Výsledky – účinnost

Pokud se týká primárního sledovaného parametru, kombinovaná léčba osimertinibem + ChT prokázala významné prodloužení mediánu PFS o 9 měsíců oproti monoterapii osimertinibem. Podle hodnocení zkoušejícím dosáhl medián PFS 25,5 měsíce s kombinací a 16,7 měsíce při monoterapii (HR 0,62, 95% CI 0,49–0,79, $p < 0,001$). Podle hodnocení nezávislé komise činil medián PFS 29,4 vs. 19,9 měsíce (HR 0,62, 95% CI 0,48–0,80) (1).

Výsledky PFS byly konzistentní ve všech předem specifikovaných podskupinách. Kombinovaná léčba byla spojena s nižším rizikem progresu nebo úmrtí nezávisle na věku, typu mutace EGFR, přítomnosti metastáz v CNS, anamnéze kouření či ECOG PS (1).

U pacientů s mozkovými metastázami prodloužila kombinovaná léčba medián PFS dokonce o 11 měsíců (24,9 vs. 13,8 měsíce, HR 0,47, 95% CI 0,33–0,66). V této předem specifikované explorativní analýze výsledků u pacientů s mozkovými metastázami (118 s kombinovanou léčbou a 104 s monoterapií) byl také zjištěn významně vyšší ORR u kombinace osimertinibu s ChT, a to 73 %, včetně 59 % kompletních remisí (CR), oproti ORR 69 % u monoterapie osimertinibem zahrnujícího 43 % CR. U pacientů s nejméně 1 měřitelnou

lézí v CNS při vstupu do studie (76 s kombinovanou léčbou a 38 s monoterapií) činil medián největšího zmenšení lézí při kombinované léčbě 94 %, při monoterapii osimertinibem 61 %. Prodloužení PFS téměř o 11 měsíců při přidání ChT k osimertinibu bylo zjištěno také v samostatné analýze u pacientů s mutací L858R. Medián PFS dosáhl 24,7 vs. 13,9 měsíce (HR 0,63, 95% CI 0,44–0,90) (1).

Hodnocení PFS a OS stále probíhá. Hodnoceno je PFS2 definované jako doba od randomizace do progresu onemocnění nebo úmrtí při 2. linii léčby (po úvodní léčbě dle protokolu). Hodnocení OS bude pokračovat až do dosažení zralosti dat. Při druhé průběžné analýze OS (po mediánu sledování 31,7 měsíce s kombinovanou léčbou a 30,5 měsíce s monoterapií) byla celková zralost dat 40,6 %. Po 36 měsících bylo naživu 64 % pacientů ze skupiny s osimertinibem + ChT a 50 % pacientů ze skupiny se samotným osimertinibem (HR 0,75, 95% CI 0,57–0,97, $p = 0,0280$) (7).

Bezpečnost léčby

Nežádoucí příhody zaznamenané ve studii FLAURA 2 byly konzistentní se známými bezpečnostními profily jednotlivých přípravků. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály. U kombinované léčby se nejčastěji vyskytovala anémie (u 48 % pacientů, včetně 20 % stupně 3), průjem (43 %, včetně 3 % stupně 3), nevolnost (43 %, včetně 1 % stupně 3) a nechutenství (31 %, včetně 3 % stupně 3). Nežádoucí příhody stupně ≥ 3 se týkaly převážně snížení počtu krevních elementů (1, 8). Jde o běžné nežádoucí účinky spojené s užíváním ChT, které již onkologové umějí řešit.

Četnost a závažnost nežádoucích příhod byla nejvyšší během prvních 3 měsíců léčby a postupem času klesala. Ve skupině s kombinovanou terapií činil výskyt nežádoucích příhod stupně ≥ 3 v prvních 3 měsících 49 %, mezi 4. a 9. měsícem již jen 24 %, což znamená 50 % pokles (7). Léčbu osimertinibem ukončilo ve skupině s kombinovanou léčbou 11 % pacientů z důvodu nežádoucích příhod, 25 % v důsledku progresu onemocnění a 5 % z jiných důvodů.

Čtyři cykly chemoterapie na bázi platiny dokončilo 76 % léčených (1, 8). Medián počtu podaných cyklů pemetrexedu byl 12 (7). Ke dni uzavěrky sběru dat stále pokračovalo v léčbě 56 % pacientů ze skupiny s kombinovanou

léčbou a 25 % pacientů užívalo pemetrexed (1). Ten byl vysazen ve 43 % případů z důvodu nežádoucích příhod, v 11 % z důvodu progresu onemocnění a v 11 % z rozhodnutí pacienta (8). Ukončení nebo modifikace ChT při pokračující léčbě osimertinibem byla ve studii povolena, což umožňovalo flexibilitu v způsobení léčby potřebám pacienta. Medián expozice léčbě dosáhl 22,3 měsíce u osimertinibu, 8,3 měsíce u pemetrexedu a 2,8 měsíce u platinového derivátu.

Kombinovaná léčba osimertinibem s chemoterapií v terapeutických doporučeních

Na základě výsledků studie FLAURA 2 (1) je nyní osimertinib v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny doporučen k léčbě 1. linie u pacientů s mNSCLC s prokázanou aberací EGFR (delecí v exonu 19 nebo mutací L858R v exonu 21), a to v NCCN doporučeních i v Modré knize České onkologické společnosti (9, 10). O úhradě této léčby nebylo v ČR k 1. 9. 2024 zatím rozhodnuto.

Kazuistika

Dvaatřicetiletá žena asijského původu byla vyšetřena pro 2 měsíce trvající suchý kašel. Jednalo se o nekuřačku, bez komorbidit, ve výborném výkonnostním stavu (ECOG PS 0). V červnu 2024 jí byl diagnostikován adenokarcinom horního laloku levé plíce, s rozsevem do hilových a mediastinálních lymfatických uzlin bilaterálně, na pleuru, do obratle L3 a pravé kyčelní kosti (T3N3M1c). Molekulární vyšetření ukázalo mutaci EGFR L858R, negativitu ROS1 a ALK a pozitivní expresi PD-L1, skóre nádorového podílu (TPS) 50 %. Bronchoskopicky byla zjištěna stenóza odstupů horního lobárního bronchu vlevo, s rozsedlou (velmi suspektně nádorově) změněnou karinou a difúzně bilaterálně hyperemická sliznice průdušek. Ještě v červnu 2024 došlo k rozvoji fluidothoraxu s maligním výpotkem. Nález byl potvrzen na PET CT v červenci 2024. Multidisciplinární tým rozhodl na základě výsledků studie FLAURA 2 (1, 7, 8) o indikaci osimertinibu v kombinaci s pemetrexedem a karboplatinou. Léčba byla pojišťovnou schválena.

První dávka byla podána v polovině července 2024. Léčba byla doprovázena kožní