

LỰA CHỌN TKIs TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

BS.CKII. Nguyễn Đức Hạnh

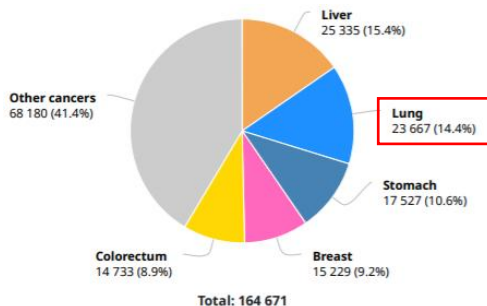
Phó khoa Ung Bướu - BV Phổi Trung Ương



Tình hình dịch tễ Ung thư phổi tại Việt Nam theo Globocan 2018

Viet Nam

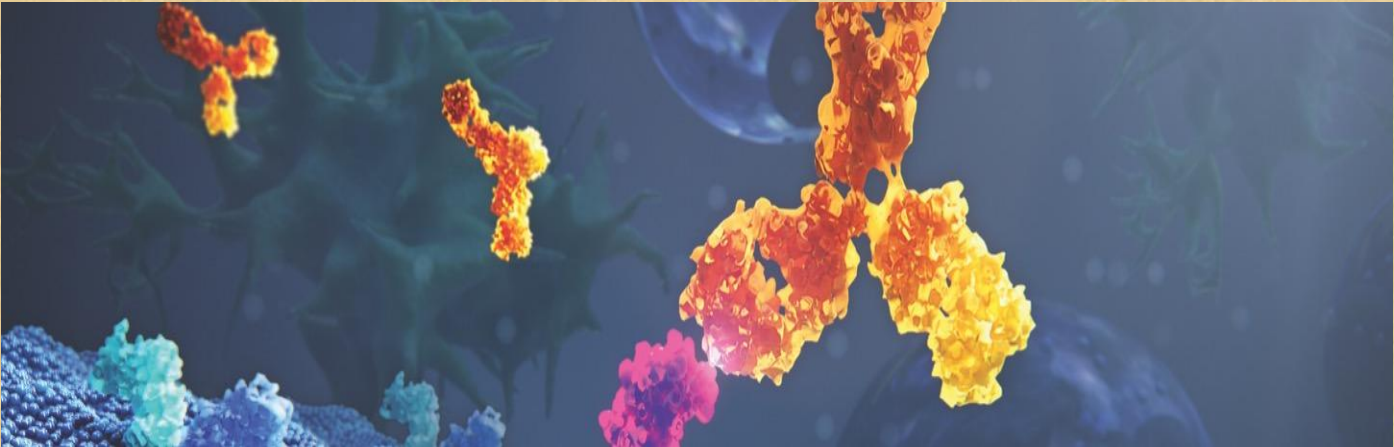
Source: Globocan 2018



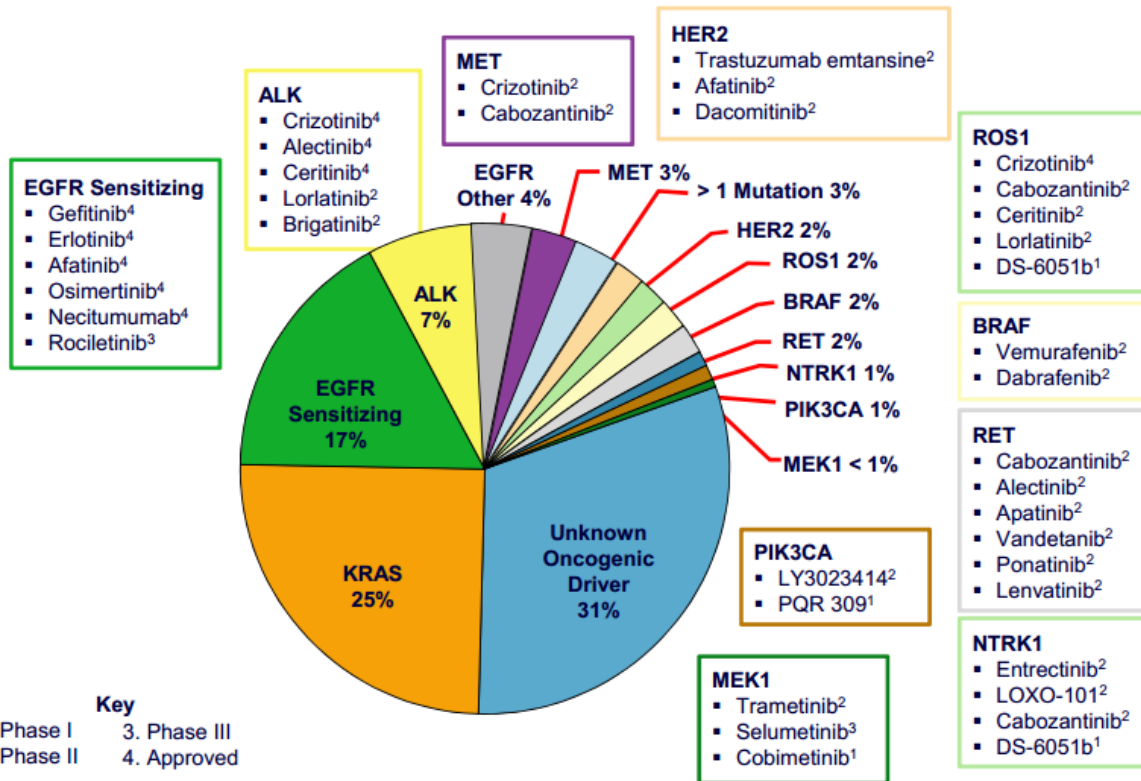
- UTP chiếm số 2 về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong tại VN chỉ sau ung thư gan
- Tỷ lệ tăng nhanh trong những năm gần đây
- Tỷ lệ nam cao hơn nữ, nhưng gần đây tỷ lệ mắc ở nữ có xu hướng tăng nhanh

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Liver	25 335	1	16.57	3.81	25 404	1	23.56	3.81	21 055	21.82
Lung	23 667	2	15.48	4.85	20 710	2	19.20	4.51	22 564	23.38
Stomach	17 527	3	11.46	3.60	15 065	3	13.97	3.56	21 839	22.63
Breast	15 229	4	9.96	3.43	6 103	4	5.66	1.65	42 188	86.56
Rectum	8 815	5	5.77	1.79	4 673	6	4.33	1.22	20 184	20.92
Nasopharynx	6 212	6	4.06	0.93	4 232	7	3.92	0.78	16 290	16.88
Leukaemia	6 144	7	4.02	0.67	4 923	5	4.57	0.58	16 565	17.17
Colon	5 457	8	3.57	1.14	3 183	8	2.95	0.84	11 662	12.09
Thyroid	5 418	9	3.54	0.51	528	22	0.49	0.11	16 897	17.51
Cervix uteri	4 177	10	2.73	1.04	2 420	10	2.24	0.81	10 657	21.87



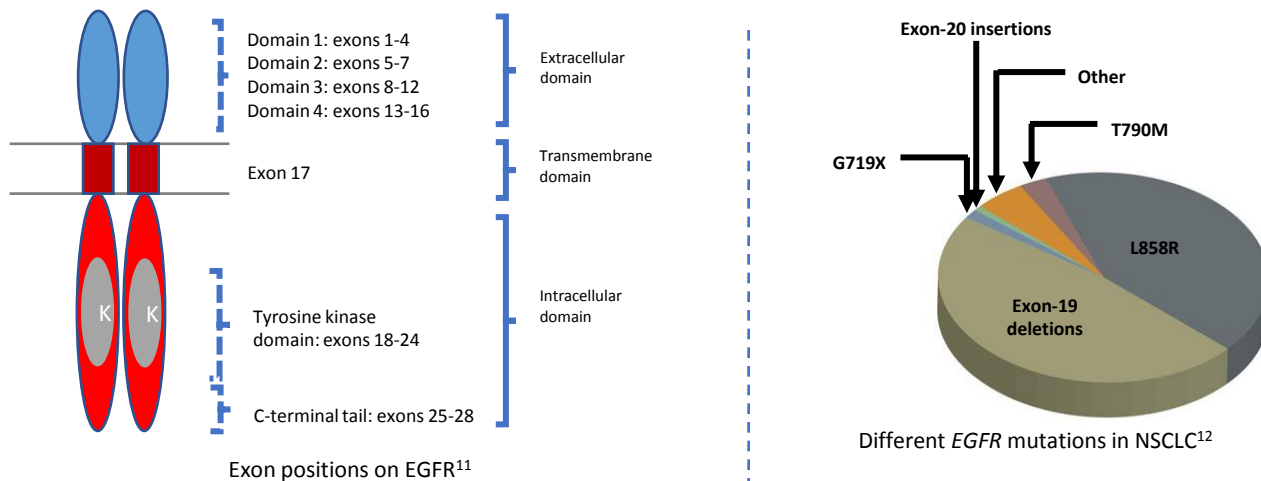
Điều trị nhắm trúng đích trong UTPKTBN



Đột biến EGFR chiếm 30% - 50% BN UTPKTBN giai đoạn muộn trên dân số châu Á¹⁻³

Đột biến Exon 19del và L858R ở exon 21 chiếm ~90% tổng số đột biến EGFR.⁴⁻¹⁰

- Đột biến chèn đoạn hoặc lặp đoạn ở Exon 20 và T790M là đột biến đề kháng với TKI thế hệ 1 và 2⁵

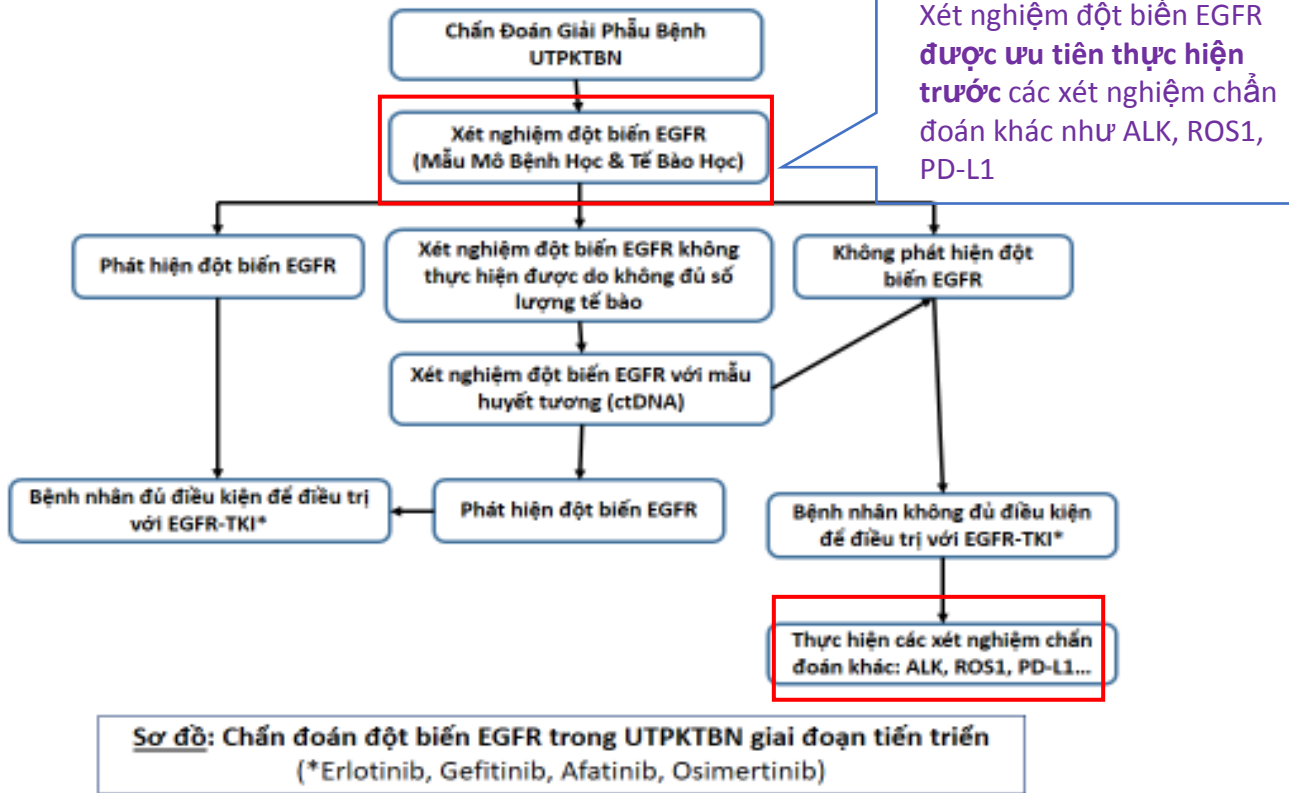


ATP, adenosine triphosphate; EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

1. Li T, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:1039-1049. 2. Zhang Y, et al. *Oncotarget*. 2016;7:78985-78993. 3. Midha A, et al. *Am J Cancer Res*. 2015;5:2892-2911. 4. Mok TS, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957. 5. Wu J, et al. *Clin Cancer Res*. 2011;17:3812-3821. 6. Kim D, et al. *Lung Cancer*. 2011;71:65-69. 7. Kosaka T, et al. *Clin Cancer Res*. 2006;12:5764-5769. 8. Masago K, et al. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:1105-1109. 9. Mitsudomi T, et al. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128. 10. Sharma SV, et al. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:169-181. 11. Wee P, et al. *Cancers (Basel)*. 2017;9(52):1-45. 12. EGFR mutations in non-small cell lung cancer. My Cancer Genome Web site. <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/egfr/>. Accessed February 28, 2018. 13. Tan CS, et al. *Lancet Oncol*. 2015;16:e447-e459. 14. Mitsudomi T, et al. *FEBS J*. 2010;277:301-308. 15. Russo A, et al. *Oncotarget*. 2015;6:26814-26825. 16. Gazdar AF. *Oncogene*. 2009;28(suppl 1):S24-S31.

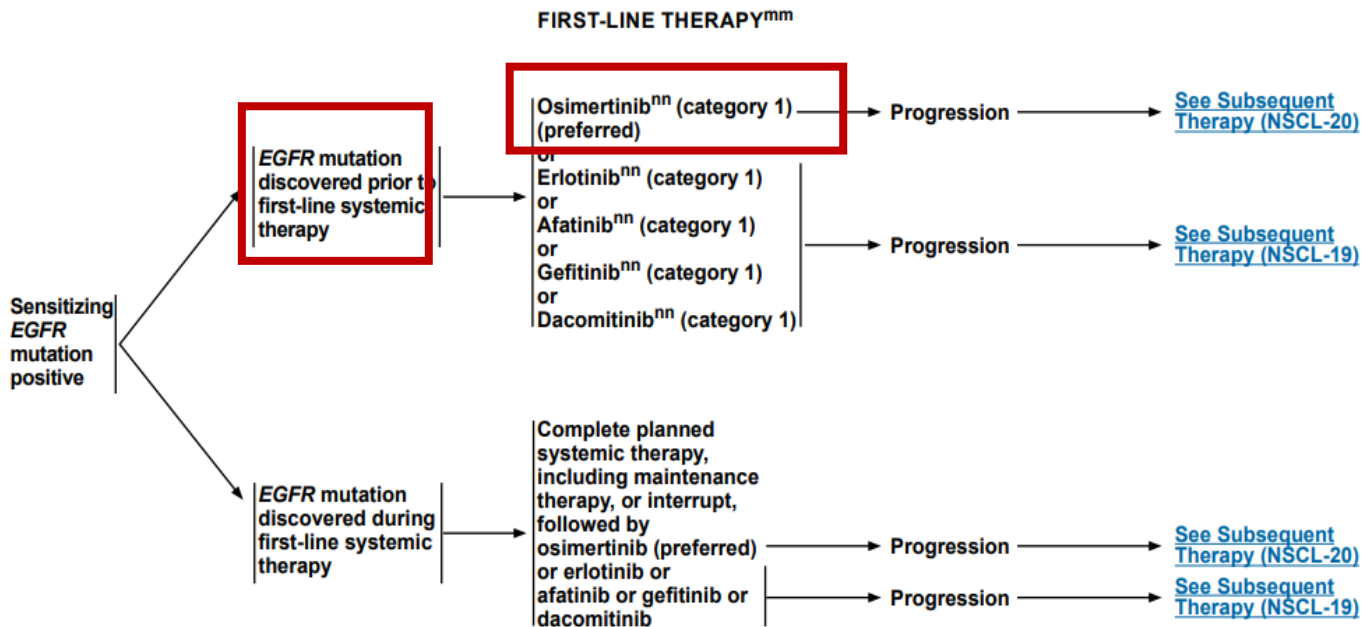
HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN ĐIỀU TRỊ UTPKTBN TẠI VIỆT NAM 2018

Sơ đồ: Chẩn đoán đột biến EGFR trong UTPKTBN giai đoạn tiến triển
(*Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib)

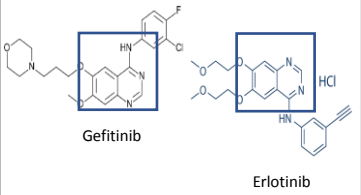
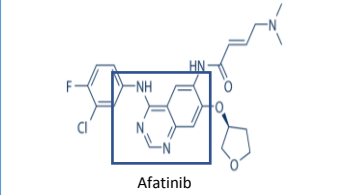
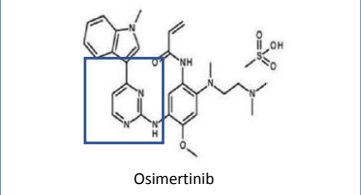




SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^{hh}



Cơ chế tác động của 3 thế hệ TKIs

	First Generation	Second Generation	Third Generation
Drugs:	Gefitinib Erlotinib	Afatinib	Osimertinib
Inhibition activity:	<i>EGFR</i> -sensitising mutations	<i>EGFR</i> -sensitising mutations, rare <i>EGFR</i> mutations, HER2	<i>EGFR</i> -sensitising mutations, T790M resistance mutation
Reversibility:	Reversible	Irreversible	Irreversible
Targeting:	Reversible binding to the <i>EGFR</i> ATP-binding site	Covalent modification of the ATP-binding site of <i>EGFR</i> (Cys 773) and HER2 (Cys 805) to C797 in <i>EGFR</i>	Covalent bond formation with cysteine-797 in the <i>EGFR</i> ATP-binding site
Selectivity for WT <i>EGFR</i>:	Strongly inhibit WT <i>EGFR</i> with similar potency to sensitising mutant <i>EGFR</i>	Afatinib showed potent activity against WT <i>EGFR</i>	Low selectivity towards WT <i>EGFR</i>
CNS activity:	Ability to cross intact BBB is minimal	Ability to cross intact BBB is minimal	Ability to cross intact BBB is significant
Structures:	 <p>Gefitinib</p> <p>Erlotinib</p>	 <p>Afatinib</p>	 <p>Osimertinib</p>

ATP, adenosine triphosphate; BBB, blood-brain barrier; Cys, cysteine; EGFR, epidermal growth factor receptor; *EGFR*m, *EGFR* mutant; HER, human epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small cell lung cancer; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WHO, World Health Organisation; WT, wild-type.

- Costa DB. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(3):331-337.
- Cross DA, et al. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1046-1061.
- Li D, et al. *Oncogene.* 2008;27(34):4702-4711.
- Nelson V, et al. *Oncol Targets Ther.* 2013;6:135-143.
- Kobayashi Y, et al. *Cancer Sci.* 2016;107(9):1179-1186.
- Colclough N, et al. Poster presented at: 28th European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the National Cancer Institute, and the American Association for Cancer Research Molecular Targets and Cancer Therapeutics Symposium; November 29, 2016; Munich, Germany. *Eur J Cancer.* 2016;69(S28). Abs 64.
- Ballard P, et al. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5130-5140.
- IRESSA (gefitinib) [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca UK Limited; 2015.
- TARCEVA (erlotinib) [prescribing information]. Northbrook, IL: OSI Pharmaceuticals; 2016.
- GILOTRIF (afatinib) [prescribing information]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc; 2018.
- TAGRISSO (osimertinib) [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2017.
- Nan X, et al. *Oncotarget.* 2017;8(43):75712-75726.
- Janne PA, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1131-1139.
- Solca F, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Nov;343(2):342-50.
- Finlay MR, et al. *J Med Chem.* 2014;57(20):8249-8267.
- Tan CS, et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:e447-e459.

Yếu tố cân nhắc để lựa chọn EGFR TKIs với UTPKTBN có đột biến EGFR hoạt hóa?



1. Hiệu quả: OS, PFS, ORR
2. Di căn não
3. Tính an toàn
4. Khả năng chi trả của bệnh nhân

1. Hiệu quả: OS, PFS, ORR

Hiệu quả của EGFR TKIs thế hệ 1 và 2 qua các nghiên cứu so sánh với hóa trị

EGFR-TKI	Tỷ lệ đáp ứng, %	Trung vị PFS, tháng (HR [95% CI])	Trung vị sống còn, tháng (HR [95% CI])
Gefitinib			
IPASS ^{1,2} (vs carboplatin/paclitaxel) n=261*	71.2 vs 47.3 (p<0.001)	9.5 vs 6.3 (0.48 [0.36, 0.64]; p<0.001)	21.6 vs 21.9 (1.00 [0.76, 1.33]; p=0.990)
NEJ002 ^{3,4} (vs carboplatin/paclitaxel) N=228	73.7 vs 30.7 (p<0.001)	10.8 vs 5.4 (0.32 [0.24, 0.44]; p<0.001)	27.7 vs 26.6 (0.89 [0.63, 1.24]; p=0.483)
WJTOG3405 ^{5,6} (vs cisplatin/docetaxel) N=172	62.1 vs 32.2 (p<0.0001)	9.2 vs 6.3 (0.489 [0.336–0.710]; p<0.0001)	34.8 vs 37.3 (1.25 [0.88, 1.78]; p=0.206)
Erlotinib			
EURTAC ⁷⁻⁹ (vs platinum-based chemotherapy) N=173	64 vs 18 (p<0.0001)	10.4 vs 5.1 (0.33 [0.23, 0.49]; p<0.0001)	22.9 vs 22.1 (p=0.97)
OPTIMAL ¹⁰⁻¹² (vs carboplatin/gemcitabine), N=154	83 vs 36 (p<0.0001)	13.7 vs 4.6 (0.16 [0.11, 0.26]; p<0.0001)	22.8 vs 27.2 (1.19 [0.83, 1.71]; p=0.2663)
ENSURE ¹³ (vs cisplatin/gemcitabine) N=217	62.7 vs 33.6	11.0 vs 5.5 months (0.34 [0.22, 0.51]; p<0.0001)	26.3 vs 25.5 (0.91 [0.63, 1.31]; p=0.6073)
Afatinib			
LUX-Lung 3 ^{14,15} (vs cisplatin/pemetrexed) N=345	56 vs 23 (p=0.001)	11.1 vs 6.9 (0.58 [0.43, 0.78]; p=0.001)	28.2 vs 28.2 (0.88 [0.66, 1.17]; p=0.39)
LUX-Lung 6 ^{15,16} (vs cisplatin/gemcitabine) N=364	66.9 vs 23.0 (p<0.0001)	11.0 vs 5.6 (0.28 [0.20, 0.39]; p<0.0001)	23.1 vs 23.5 (0.93 [0.72, 1.22]; p=0.61)

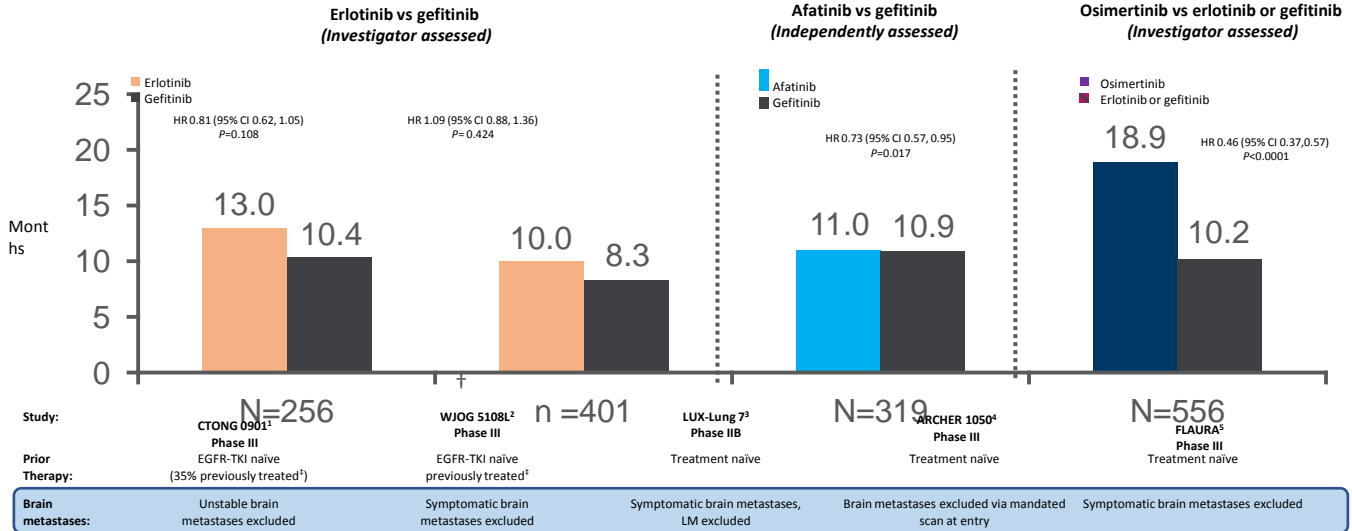
HR, hazard ratio; CI, confidence interval; NR, not recorded; *Data relate to the subset of EGFRm patients in IPASS

1. Mok, et al. N Engl J Med 2009;361:947–957; 2. Fukuoka, et al. J Clin Oncol 2011;29:2866–2874; 3. Maemondo, et al. N Engl J Med 2010;362:2380–2388; 4. Inoue, et al. Ann Oncol 2013;24:54–59; 5. Mitsudomi, et al. Lancet Oncol 2010;11:121–128; 6. Yoshikawa, et al. J Clin Oncol 2014;32(suppl):abstr 8117; 7. Rosell, et al. Lancet Oncol 2012;13:239–246; 8. Costa, et al. Clin Cancer Res 2014;20:2001–2010; 9. Karachaliou, et al. JAMA Oncol 2015;1:149–157; 10. Zhou, et al. Lancet Oncol 2011;12:735–742; 11. Chen, et al. Ann Oncol 2013;24:1615–1622; 12. Zhou, et al. Ann Oncol 2015 [Epub ahead of print]; 13. Wu, et al. Ann Oncol 2015 [Epub ahead of print]; 14. Sequist, et al. J Clin Oncol 2013;31:3327–3334; 15. Yang, et al. Lancet Oncol 2015;16:141–151; 16. Wu, et al. Lancet Oncol 2014;15:213–222

Các nghiên cứu đối đầu giữa các thế hệ EGFR-TKIs

Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê

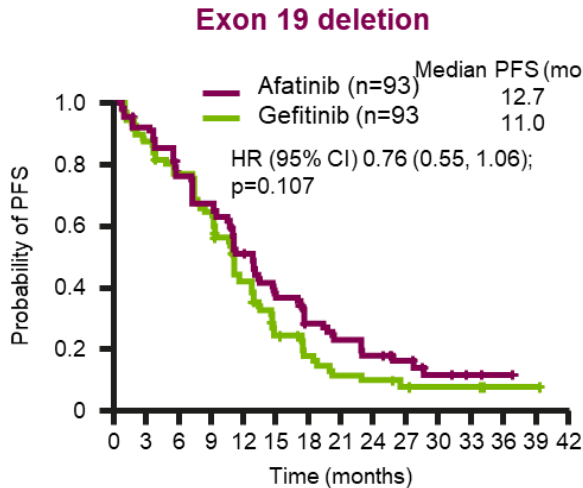
PFS trung vị đồng nhất



*Dacomitinib is not an approved product; [‡]Subset analysis of enrolled patients with EGFR mutations;

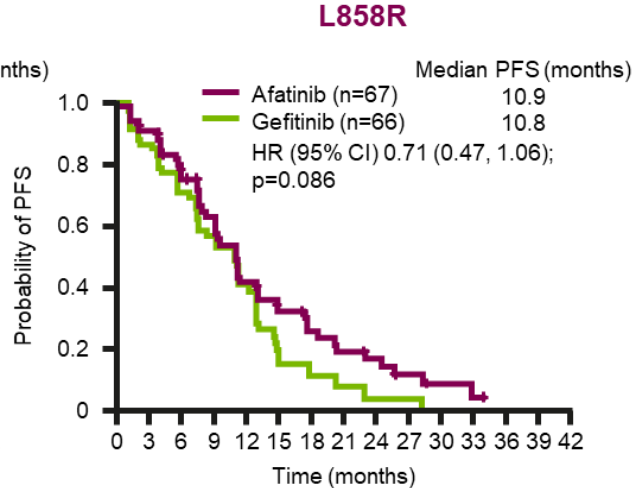
[‡]Previously treated with chemotherapy. LM, leptomeningeal metastasis; mPFS, median progression-free survival

LUX-Lung 7: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS trung vị ở các phân nhóm theo đột biến EGFR



No. of patients

Afatinib	93	83	67	58	43	31	22	18	14	9	4	2	1	0	0
Gefitinib	93	76	64	53	32	17	11	7	6	4	3	3	1	1	0

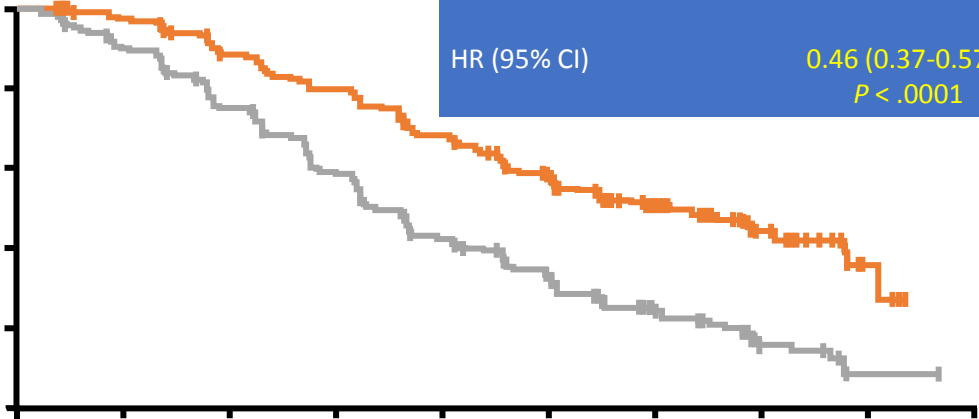


No. of patients

Afatinib	67	59	45	36	24	16	12	9	7	4	2	1	0	0	0
Gefitinib	66	56	42	30	20	5	3	2	1	1	0	0	0	0	0

FLAURA: PFS

	Osimertinib (n = 279)	SoC (n = 277)
Median PFS, mos	18.9	10.2
HR (95% CI)	0.46 (0.37-0.57); <i>P</i> < .0001	



Pts at Risk, n

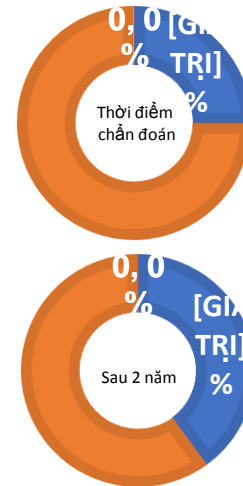
Osimertinib
SoC

Osimertinib	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
SoC	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

2. Di căn não

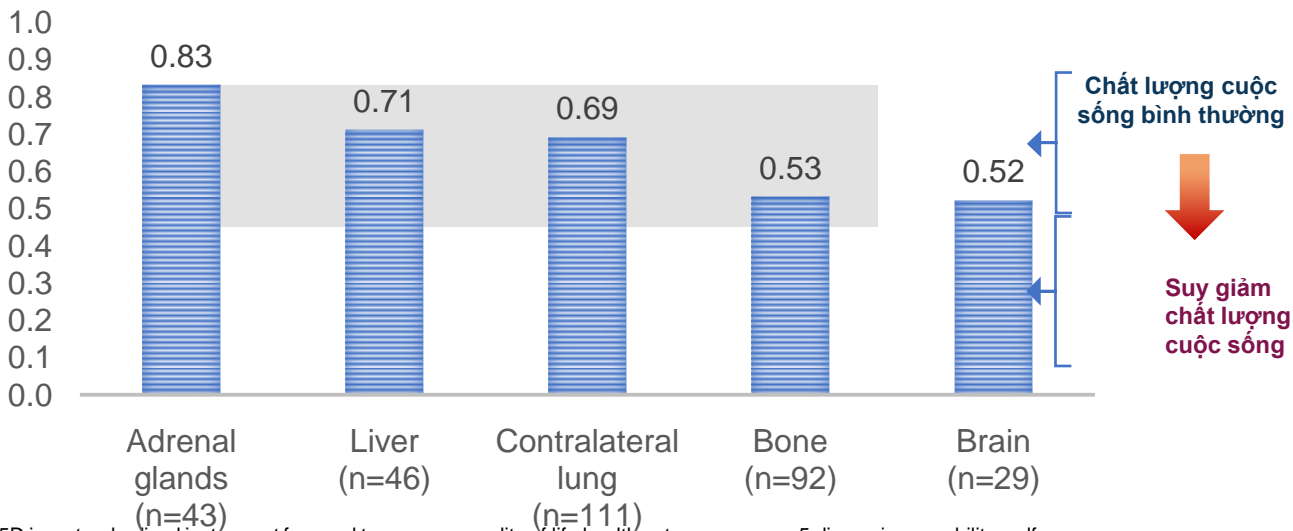
Di căn não rất phổ biến trên BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa, ảnh hưởng tiêu cực tới tiên lượng sống và chất lượng cuộc sống của BN

- Phần lớn BN UTPKTBN di căn não giai đoạn tiến xa có thời gian sống còn dưới 12 tháng, trung vị PFS 3-6 tháng¹⁻³
- Bệnh nhân di căn não được điều trị EGFR-TKIs cho thấy tỷ lệ tiến triển trên Hệ TKTW thấp hơn so với Hóa trị;
- Tuy nhiên, tỷ lệ di căn não tăng theo thời gian trên BN UTPKTBN có đột biến⁸



~25%
BN *EGFR*m
NSCLC có di
căn não tại
thời điểm
chẩn
đoán, sau 2
năm tỷ lệ
thường tăng
gấp đôi^{4,5}

BN di căn não có chất lượng cuộc sống thấp nhất



•EQ-5D is a standardized instrument for used to measure quality of life health outcomes across 5 dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression.
NSCLC = non-small cell lung cancer.

• Peters S et al. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:139-162.

Di căn não: Gefitinib và Afatinib không khác biệt

- Nghiên cứu Lux Lung 7, trong phân nhóm được định trước, trên tiêu chí PFS và OS, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Afatinib và Gefitinib
 - Trung vị PFS là 7.2 tháng (95% CI, 3.7-17.0) với afatinib so với 7.4 tháng (95% CI, 5.4-12.8) với Gefitinib (HR, 0.76; 95% CI, 0.41-1.44; $P = .93$)¹
 - OS HR, 1.16; 95% CI, 0.61-2.21²

PFS theo đánh giá độc lập¹

Di căn não	Events/patients	Trung vị PFS, tháng (95% CI)	HR (95% CI)	$P_{interaction}$
Không có	204/268	12.7 (10.9-13.3)	10.9 (9.1-12.7)	.93
Có	42/51	7.2 (3.7-17.0)	7.4 (5.4-12.8)	

OS: phân tích subgroup đã định trước²

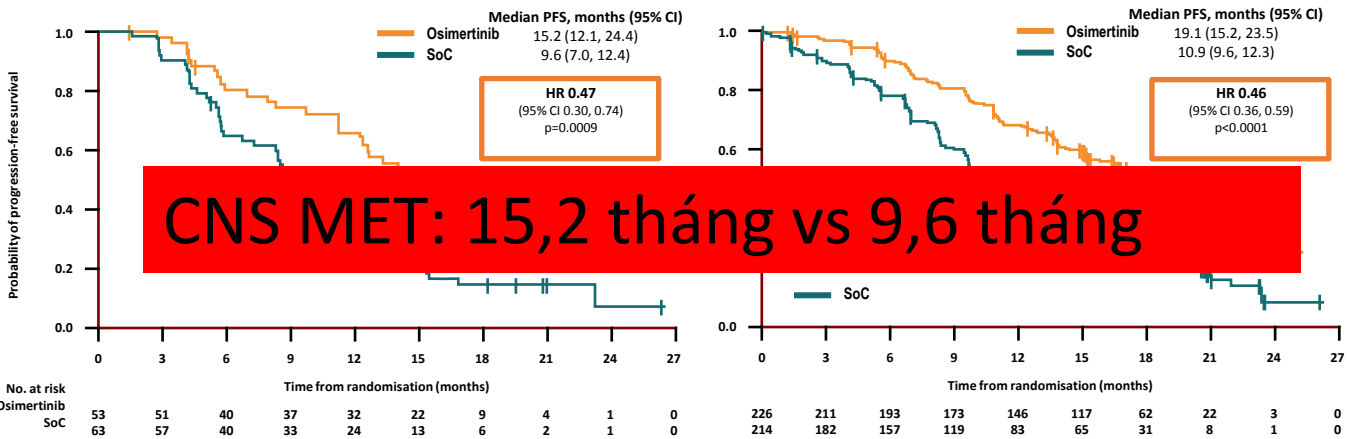
Di căn não	Events/patients	HR (95% CI)	$P_{interaction}$
Không có	189/268	0.81 (0.61-1.07)	.2133
Có	37/51	1.16 (0.61-2.21)	

LUX-Lung 7 was independently assessed.

FLAURA: PFS Ở BN CÓ HOẶC KHÔNG ĐI CĂN NÃO

Di căn não (n=116)

Không đi căn não (n=440)



CNS progression events occurred in 17 (6%) vs 42 (15%) patients receiving osimertinib vs SoC (all patients)

FLAURA CNS analysis: CNS response*

Response	CNS full analysis set (n=128)		CNS evaluable for response set (n=41)	
	Osimertinib (n=61)	EGFR-TKI comparator (n=67)	Osimertinib (n=22)	EGFR-TKI comparator (n=19)
CNS ORR, (95% CI)	66% (52, 77)	43% (31, 56)	91% (71, 99)	68% (43, 87)
Odds ratio[#] (95% CI); p-value[‡]	2.5 (1.2, 5.2); p=0.011		4.6 (0.9, 34.9); p=0.066	
Complete response, n (%)	25 (41)	16 (24)	5 (23)	0
Partial response, n (%)	15 (25)	13 (19)	15 (68)	13 (68)
Stable disease ≥6 weeks, n (%)	15 (25)	27 (40)	1 (5)	4 (21)
Median time to response, weeks	6.2	11.9	6.0	6.3
CNS DCR[§] (95% CI)	90% (80, 96)	84% (73, 92)	95% (77, 100)	89% (67, 99)
Odds ratio[#] (95% CI); p-value[‡]	1.8 (0.6, 5.5); P=0.269		2.5 (0.2, 55.8); P=0.462	

- Good concordance observed between CNS ORR and systemic ORR for the CNS full analysis and evaluable for response sets
- Analysis of CNS ORR was repeated for confirmed CNS responses,[¶] results were consistent with the unconfirmed CNS ORR

FLAURA data cut-off: 12 June 2017.

*Responses did not require confirmation, per RECIST 1.1 guidance on randomized studies; [‡]This analysis was performed using logistic regression with a factor for treatment; [‡]The two-sided p-value was calculated based on the likelihood ratio test, which compared two models (one with the intercept only and another including the treatment factor); [§]Complete response + partial response + stable disease ≥6 weeks; [¶]Responses required confirmation after 4 weeks. Confirmed CNS ORR with osimertinib and EGFR-TKI comparator was 57% and 40% in the cFAS, and 77% and 63% in cEFR, respectively.

Hiệu quả PFS trong các nghiên cứu đối đầu giữa các EGFR TKIs

Trial	FLAURA		LUX-7	
Drug	Osimertinib	Gefitinib/ Erlotinib	Afatinib	Gefitinib
CNS mets (%)	19	23	16	16
Dose reduction (%)	4	5	42	2
PFS HR (95%CI) BM+	0.47 (0.30-0.74) Khác biệt có ý nghĩa thống kê		0.76 (0.41-1.44) Khác biệt không có ý nghĩa thống kê	
PFS HR (95%CI) BM-	0.46 (0.36-0.59)		0.74 (0.56-0.98)	

not applicable, NA; brain metastases, BM; hazard ratio, HR, confidence interval, CI

Park K et al Lancet Oncol 2016; Paz-Arez L et al Ann Oncol 2017; Wu YL et al Lancet Oncol 2017; Mok T et al J Clin Oncol 2018; Soria JC et al NEJM 2017; Furuya N et al J Clin Oncol 2018 (abstract 9006); Seto T et al Lancet Oncol 2014; Yamamoto N et al J Clin Oncol 2018 (abstract 9007); Nakamura A et al J Clin Oncol 2018 (abstract 9005)

3. Tính an toàn

Biến cố ngoại ý thường gặp: Gefitinib, Erlotinib và Afatinib

%	Nổi mẩn		Tiêu chảy		Viêm miệng		Viêm quanh móng	
	All (%)	Grade ≥3 (%)	All (%)	Grade ≥3 (%)	All (%)	Grade ≥3 (%)	All (%)	Grade ≥3 (%)
Gefitinib (khoảng)	45–85	0–5	31–54	1–4	10–22	0–0.2	10–32	0–3
IPASS ¹	66.2 ^a	3.1 ^a	46.6	3.8	17.0 ^a	0.2 ^a	13.5	0.3
IFUM ²	44.9	0	30.8	3.7	NR	NR	NR	NR
NEJ002 ³	71.1	5.3	34.2	0.9	9.6	0	9.6 ^b	2.6 ^b
WJTOG3405 ⁴	85.1	2.3	54.0	1.1	21.8	0	<u>32.2</u>	1.1
Erlotinib (khoảng)	70–80	2–13	25–57	1–5	0-13	0–1	4–16	0
EURTAC ⁵	79.8	13.1	57.1	4.8	NR	NR	14 ^c	0 ^c
OPTIMAL ^{6,7}	73.5	2.4	25.3	1.2	13.3	1.2	3.6	0
ENSURE ⁸	70.9	6.4	45.5	1.8	NR	NR	15.5	NR
Afatinib (khoảng)	81–89	15–16	90–95	6–14	52–72	5–9	33–57	0–11
LUX-Lung 3 ^{9,10,d}	89.1 ^a	16.2 ^a	95.2	14.4	72.1 ^a	8.7 ^a	56.8	11.4
LUX-Lung 6 ¹⁰	80.8 ^a	14.6 ^a	89.5	5.9	52.3 ^a	5.4 ^a	32.6 ^a	0 ^a

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ILD, interstitial lung disease

^agrouped term; ^bnaïl changes; ^cdata reported as adverse reactions from US FDA PI; ^dtreatment-related AEs

1. Mok, et al. N Engl J Med 2009;361:947–957; 2. Douillard, et al. Br J Cancer 2014;110:55–62; 3. Maemondo, et al. N Engl J Med 2010;362:2380–2388; 4. Mitsudomi, et al. Lancet Oncol 2010;11:121–128; 5. Rosell, et al. Lancet Oncol 2012;13:239–246; 6. TARCEVA US FDA Full Prescribing Information, accessed 20 July 2015; 7. Zhou, et al. Lancet Oncol 2011;12:735–742; 8. Wu, et al. Ann Oncol 2015 [Epub ahead of print]; 9. Yang, et al. Lancet Oncol 2015;16:141–151; 10. Wu, et al. Lancet Oncol 2014;15:213–222

FLAURA: Osimertinib ít gặp các biến cố mức độ 3-4 hơn TKI thế hệ 1

AE, by preferred term, n (%) ^a	Osimertinib (n=279)					EGFR-TKI comparator (n=277)				
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nổi mẩn và mụn ^b	152 (54)	125 (45)	24 (9)	3 (1)	0	205 (74)	105 (38)	81 (29)	19 (7)	0
Tiêu chảy	138 (49)	105 (38)	27 (10)	6 (2)	0	142 (51)	105 (38)	31 (11)	5 (2)	0
Da khô ^b	93 (33)	80 (29)	12 (4)	1 (<1)	0	92 (33)	70 (25)	19 (7)	3 (1)	0
Viêm quanh móng ^b	91 (33)	48 (17)	42 (15)	1 (<1)	0	84 (30)	52 (19)	30 (11)	2 (1)	0
Viêm miệng	69 (25)	57 (20)	11 (4)	1 (<1)	0	45 (16)	36 (13)	8 (3)	1 (<1)	0
Chán ăn	33 (12)	15 (5)	13 (5)	5 (2)	0	29 (10)	16 (6)	11 (4)	2 (1)	0
Ngứa	43 (15)	36 (13)	6 (2)	0	0	38 (14)	26 (9)	12 (4)	0	0
AST tăng	22 (8)	15 (5)	5 (2)	2 (1)	0	57 (21)	31 (11)	16 (6)	10 (4)	0
ALT tăng	17 (6)	11 (4)	5 (2)	1 (<1)	0	62 (22)	23 (8)	16 (6)	19 (7)	4 (1)

^aAdverse events occurring in 10% or more of patients in any group are listed. Safety analyses included all patients who received at least 1 dose of trial

drug (safety analysis set). Some patients had more than 1 adverse event; ^bThis category represents a grouped term for the event. If a patient had multiple preferred-term level events within a specific grouped term adverse event, then the maximum grade across those events was counted.





















AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; EGFR = epidermal growth factor receptor; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Soria J-C et al. Supplementary appendix. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.

So sánh giữa các nghiên cứu về biến cố độ 3-4

Nghiên cứu	Thuốc	Nổi mẩn hoặc mụn ^a	Viêm quanh móng	Tiêu chảy	Viêm miệng	Giảm liều
FLAURA ¹	Osimeertinib	1%	<1%	2%	<1%	4%
LUX-Lung 7 ²	Afatinib	9%	2%	13%	4%	42%

Chọn TKI nào cho điều trị bước 1???

Thuốc	Lợi ích ORR và PFS	Tác dụng CNS	Độc tính	ĐB hiếm và kép	Chi trả, cung ứng
Osimeertinib					
Afatinib					
Erlotinib					
Gefitinib					

KẾT LUẬN

Điều trị BN UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ và di căn có đột biến EGFR:

1. TKIs là điều trị tiêu chuẩn so với Hóa trị dựa trên ORR, PFS, QoL
2. Các TKI thế hệ 1,2: Có hiệu quả tương đương nhau, khác nhau về tính an toàn khi sử dụng cho bệnh nhân
3. Osimertinib bước 1 cải thiện rõ rệt PFS so với TKI thế hệ 1, đồng nhất trên tất cả các phân nhóm bệnh nhân có đột biến hoạt hóa EGFR, trên cả bệnh nhân có hay chưa có di căn hệ thần kinh trung ương.
4. Osimertinib an toàn trong sử dụng cho bệnh nhân. Ít gặp các biến cố mức độ 3,4 hơn TKI thế hệ 1 (Nghiên cứu Flaura)
5. Bác sĩ cần tư vấn và lựa chọn để bệnh nhân có liệu pháp điều trị hiệu quả và hợp lý nhất.



Chân thành cảm ơn !