

Vai trò của Osimertinib trong điều trị bệnh nhân Ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển với TKIs

Case lâm sàng sử dụng Osimertinib

HIỆU QUẢ

TRÚNG ĐÍCH



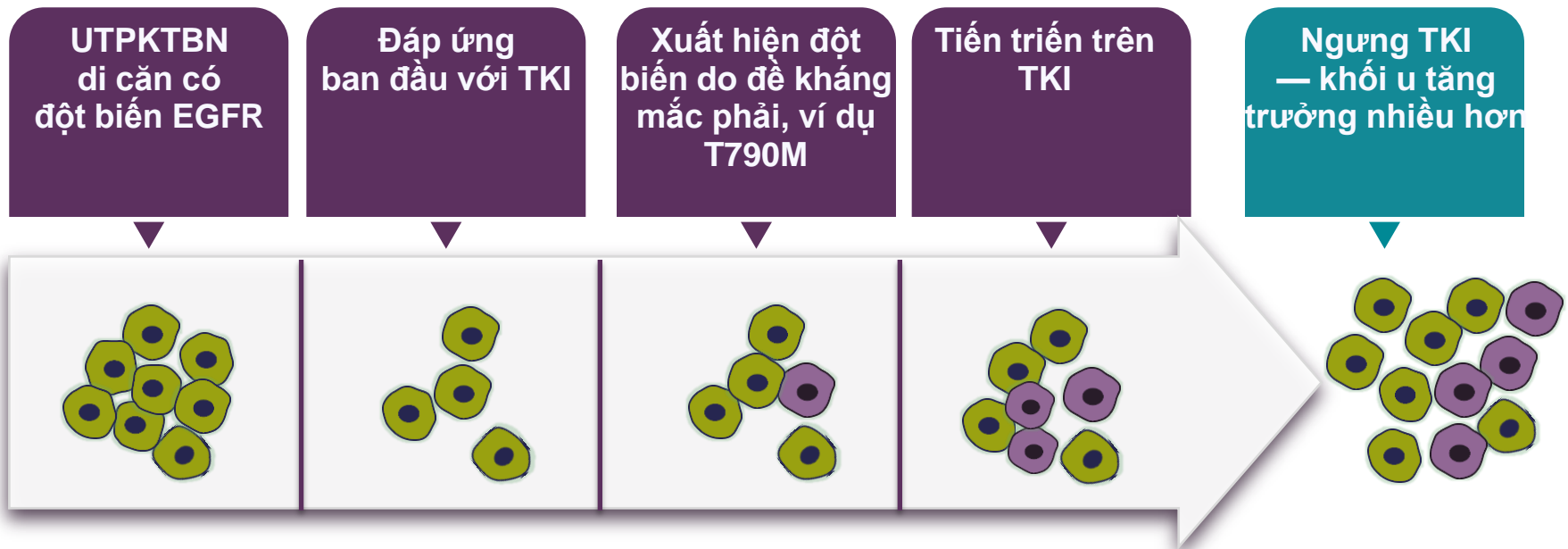
Osimertinib đã được BYT Việt Nam phê duyệt cho các chỉ định sau:

Osimertinib đơn trị liệu được chỉ định cho:

- Điều trị bước 1 ở bệnh nhân trưởng thành ung thư phổi loại không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến hoạt hóa thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR).
- Điều trị bệnh nhân trưởng thành ung thư phổi loại không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn có đột biến EGFR T790M dương tính.

**Đề kháng mắc phải với TKI
trên bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR**

Hầu hết bệnh nhân UTPKTBN di căn có đột biến EGFR sẽ tiến triển sau điều trị TKI thế hệ 1,2 bước 1²



Tế bào ung thư phổi
với đột biến EGFR
nhạy cảm



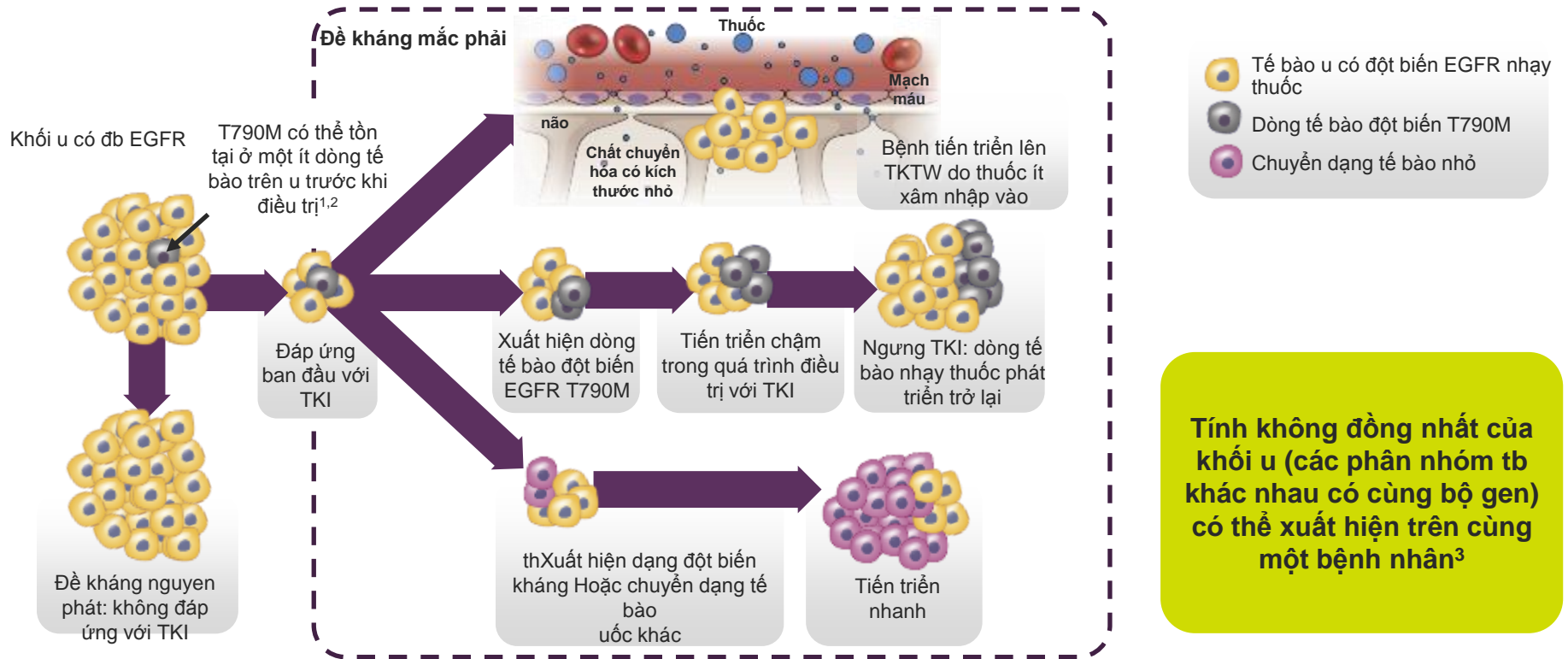
Tế bào ung thư phổi
với đột biến
do kháng thuốc mắc phải

- Khoảng ½ bệnh nhân sẽ phát triển đột biến kháng thuốc EGFR T790M^{3,4}

1. Diagram adapted from Sacher AG, Jänne PA, Oxnard GR. *Cancer*. 2014;120:2289-2298. 2. Langer CJ. *J Clin Oncol*. 2013;31:3303-3306. 3. Sun JM, Ahn MJ, Choi YL, et al. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer*. 2013;82:294-298. 4. Li W, Ren S, Li J, et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer*. 2014;84:295-300.

Đột biến kháng thuốc EGFR T790M khi bệnh tiến triển

Đề kháng thông qua đột biến T790M mắc phải là cơ chế thông dụng nhất làm bệnh tiến triển¹

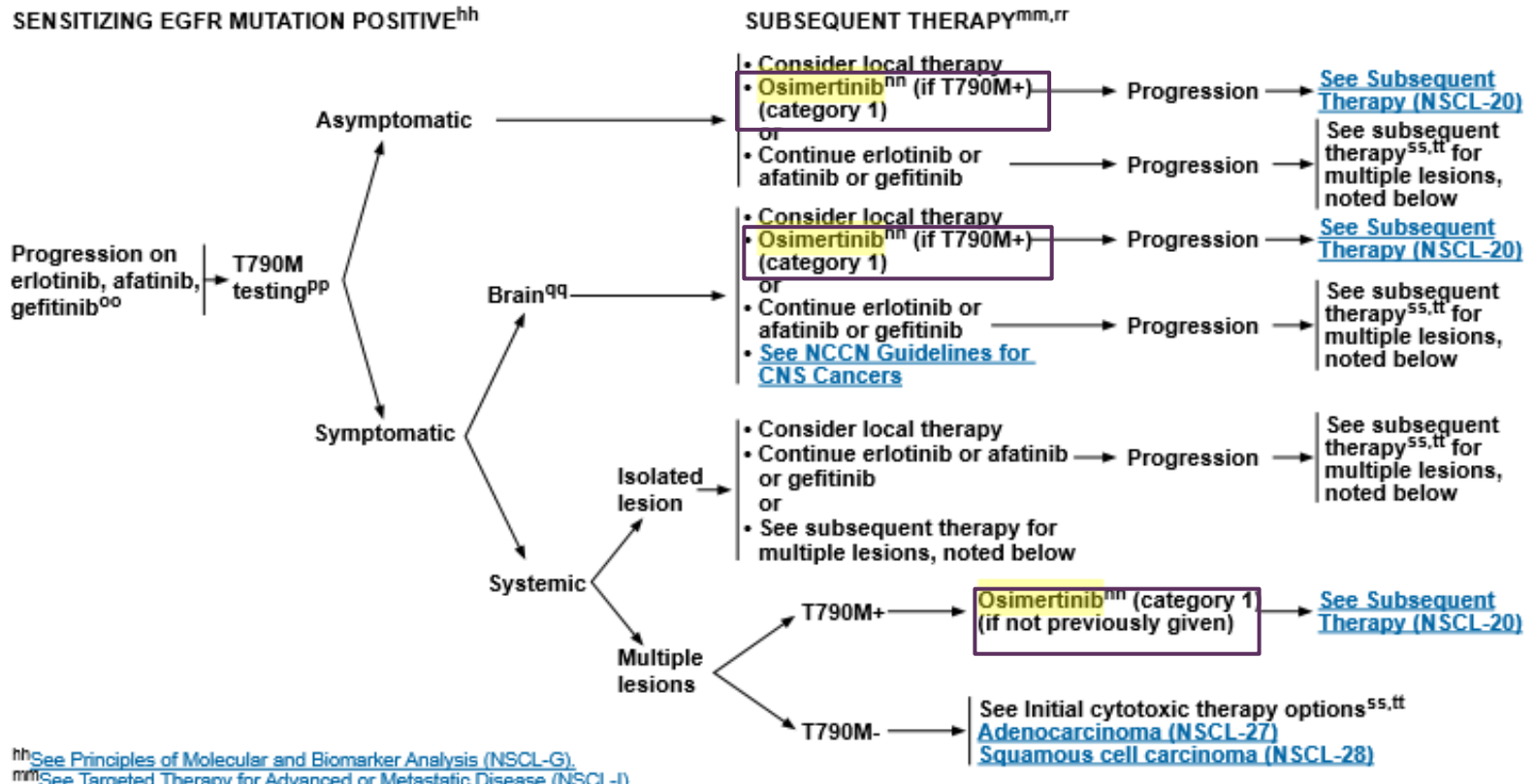


• CNS, central nervous system; EGFR, epidermal growth factor receptor; EGFRm, EGFR mutation-positive; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

• 1. Sacher AG, et al. *Cancer*. 2014;120(15):2289-2298. 2. Cortot AB, et al. *Eur Respir Rev*. 2014;23:356-366. 3. Bedard PL, et al. *Nature*. 2013;501(7467):355-364.

**ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ
TIẾN TRIỂN VỚI TKI
CÓ XUẤT HIỆN ĐỘT BIẾN T790M?**

Hướng dẫn điều trị của NCCN năm 2018



Osimertinib là điều trị chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN tiến xa tại chỗ hay di căn có đột biến T790M đã tiến triển với điều trị bước 1 bằng TKI với mức độ chứng cứ 1

Tìm đột biến T790M cho BN cơ hội sống thêm với chất lượng sống tốt

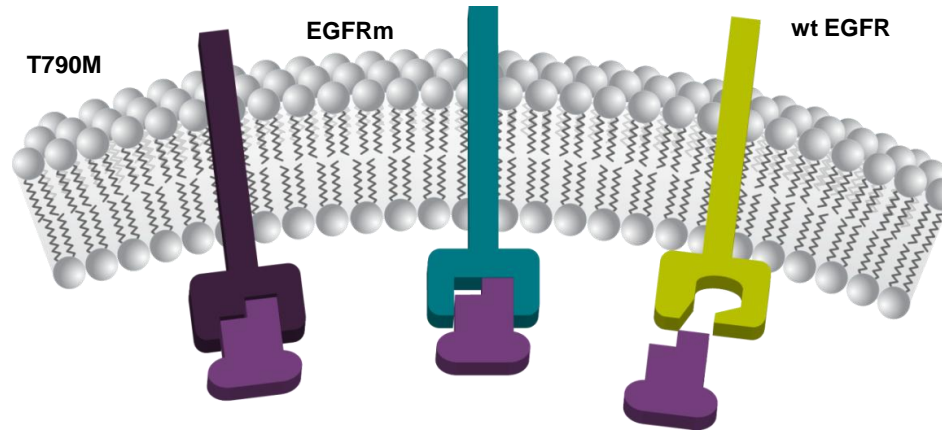
8 – 14 tháng điều trị bước 1	4-5 tháng HT	CS GN
------------------------------	--------------	-------

8 – 14 tháng điều trị bước 1	10 tháng Osimetinib	4-5 tháng HT	CS GN
------------------------------	---------------------	--------------	-------

Các độc tính huyết học, nôn giảm rõ rệt so với nhóm hóa trị

Osimertinib: Cơ chế tác dụng

CƠ CHẾ TÁC DỤNG



Ức chế thụ thể EGFR có đột biến T790M^{1,2}

Ức chế thụ thể EGFR có đột biến nhạy thuốc
(mất đoạn exon 19 và L858R)^{1,2}

Ít hoạt tính với wt EGFR^{1,2}

Ít hoạt tính trên IR / IGFR²

Cơ chế tác dụng khác biệt giúp **Osimertinib** có hiệu quả đặc hiệu trên đột biến **T790M** và hạn chế tác dụng ngoại ý

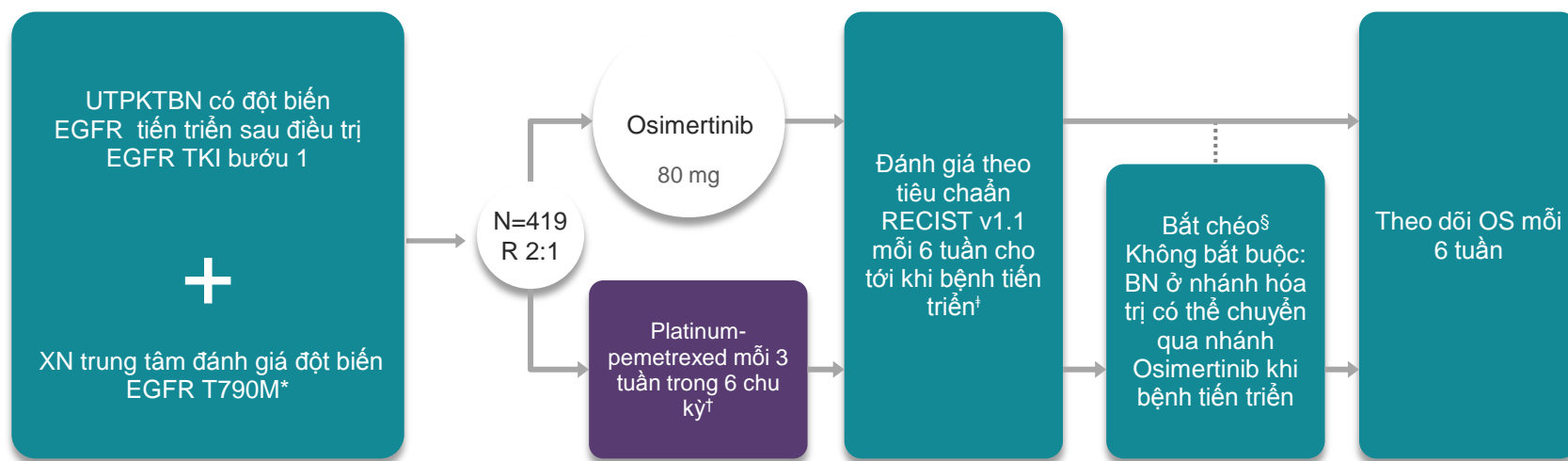
Hiệu quả và độ an toàn của Osimertinib trên nghiên cứu pha III

Osimertinib được nghiên cứu trong AURA3, pha III ngẫu nhiên, so sánh với Platinum-Pemetrexed^{1,2}

AURA3 là NC pha III, ngẫu nhiên, quốc tế, nhãn mở, so sánh Osimertinib với platinum-pemetrexed trên 419 BN UTPKTBN có đột biến EGFR T790M tiến triển sau điều trị TKI bước 1.¹

Mục tiêu chính: PFS (theo đánh giá của NC viên)

Mục tiêu phụ: ORR, DoR, OS, DCR, làm nhỏ bướu, HRQoL, và an toàn



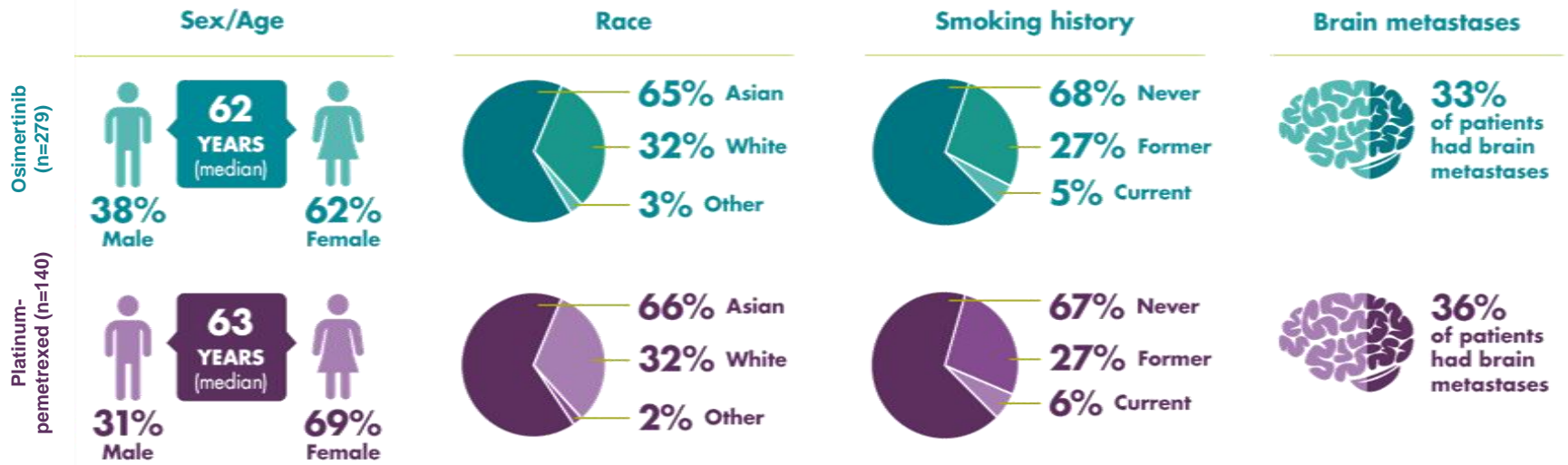
* **cobas**[®] EGFR Mutation Test v2 (Roche Molecular Systems).

† Pemetrexed tĩnh mạch (500 mg trên mét vuông diện tích bề mặt cơ thể) cộng với carboplatin (diện tích dưới đường cong 5 [AUC5]) hoặc cisplatin (75 mg mỗi mét vuông) cứ 3 tuần một lần trong tối đa sáu chu kỳ. Bệnh nhân không có tiến triển bệnh sau bốn chu kỳ điều trị platinum cộng với pemetrexed (nhóm platinum - pemetrexed) có thể tiếp tục duy trì pemetrexed theo nhãn đã được phê duyệt.

‡ Bệnh nhân có thể được điều trị ngoài tiêu chí tiến triển RECIST miễn rằng cho thấy có đáp ứng lâm sàng, được đánh giá bởi điều tra bởi nghiên cứu viên

§ Trong nhóm platinum-pemetrexed, 60% (n=82) bệnh nhân sau tiến triển chuyển sang dùng Osimertinib. Bệnh nhân nhóm platinum-pemetrexed có thể chuyển sang dùng Osimertinib khi có tiến triển được xác nhận bởi BICR.²

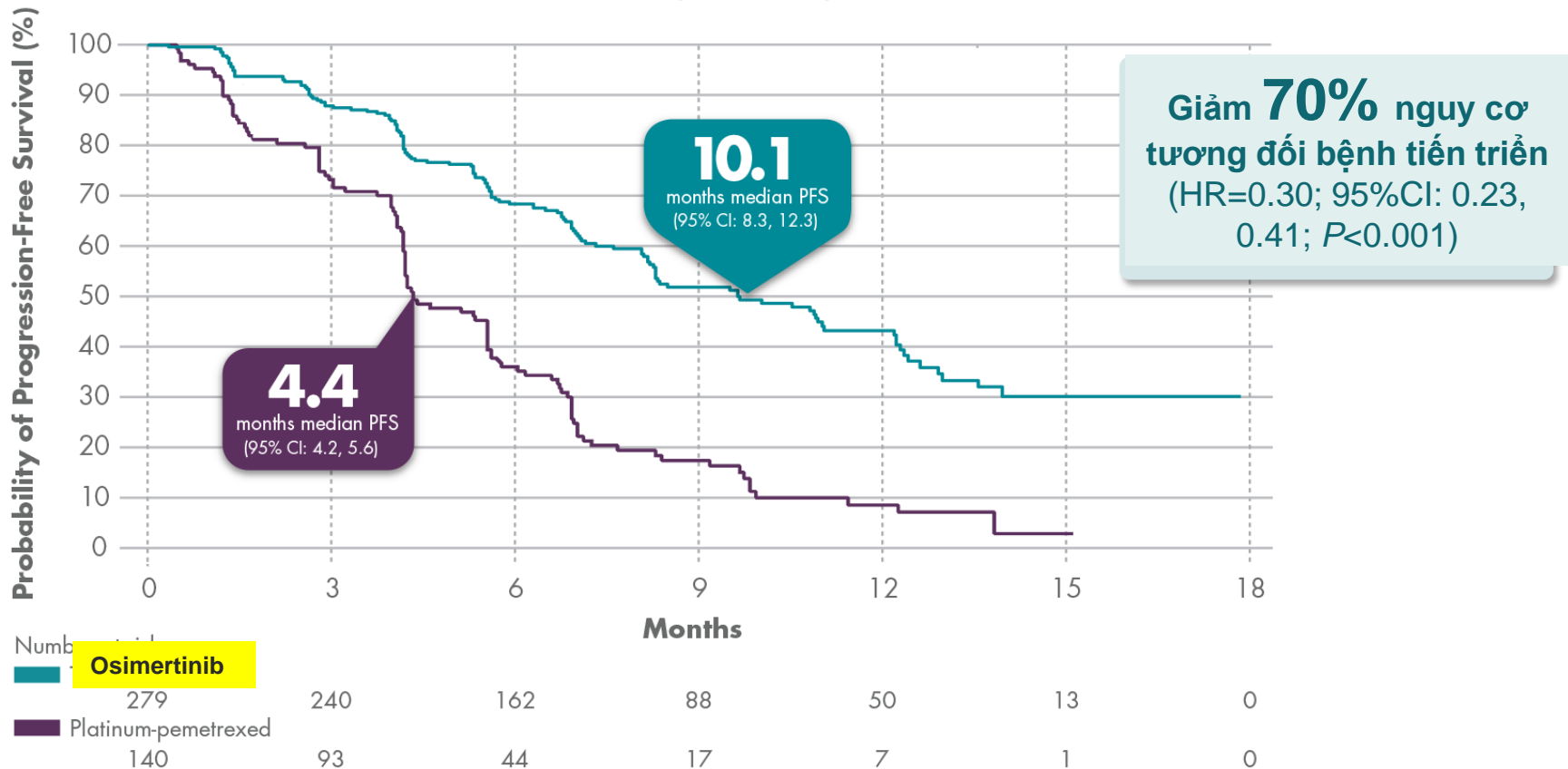
Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu cứu AURA3



- Tất cả BN có thể trạng 0 hoặc 1 theo WHO
- 96% BN trong mỗi nhóm nhận được 1 phác đồ điều trị trước đó; còn lại nhận được trên 1 phác đồ điều trị

Osimertinib có PFS dài hơn có ý nghĩa thống kê so với hóa trị trong nghiên cứu AURA3

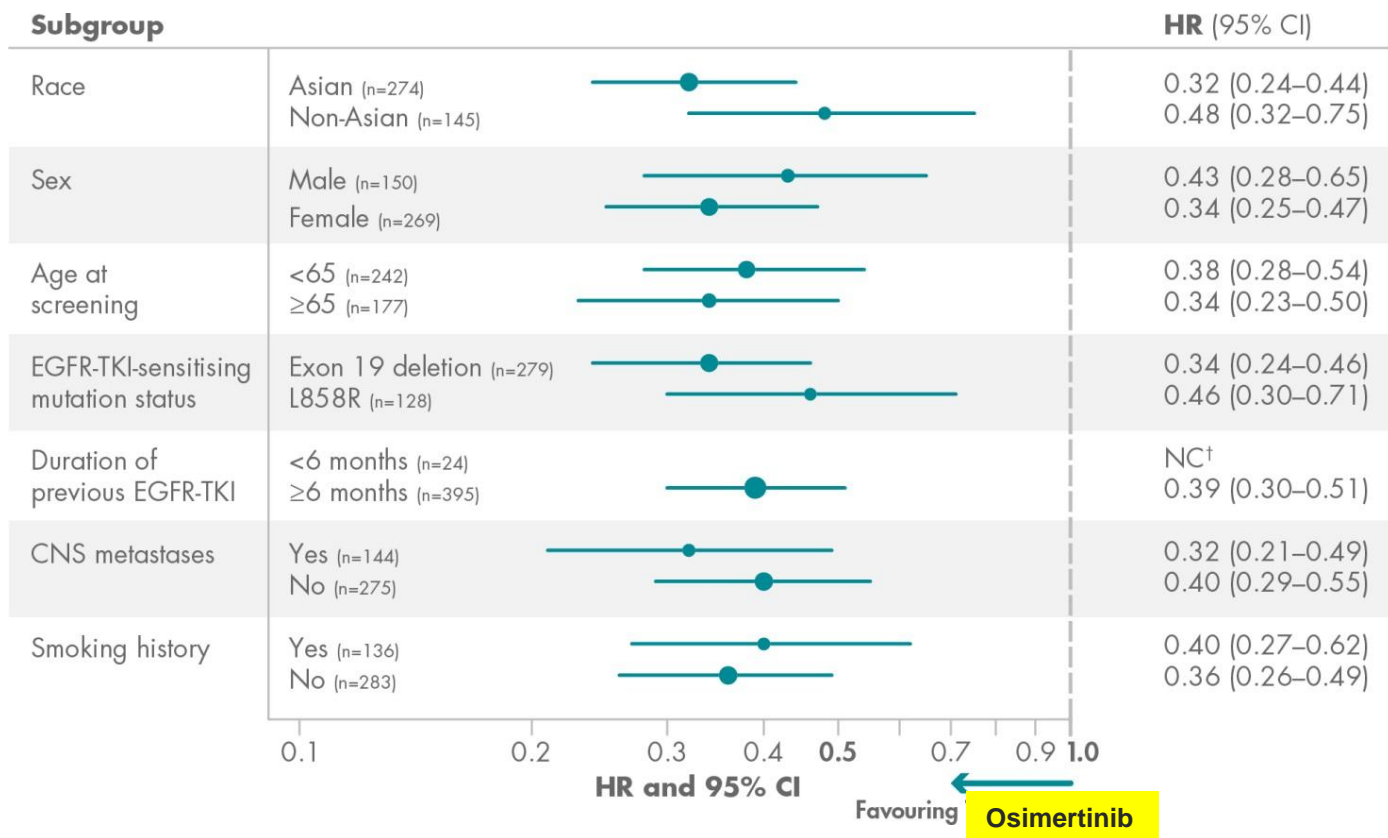
Trung vị PFS dài hơn gấp đôi so với bộ đôi platinum-pemetrexed (theo đánh giá của nghiên cứu viên)



Overall Survival (OS) data were not mature at the time of this initial analysis (25% mature for Osimertinib; 29% mature for platinum-pemetrexed [HR=0.72; 95% CI: 0.48, 1.09; P=0.121]).

Osimertinib có PFS dài hơn có ý nghĩa thống kê trong tất cả các phân nhóm

PFS dài hơn có ý nghĩa thống kê so với hóa trị platinum-pemetrexed, với HR<0.5 ở tất cả các phân nhóm*

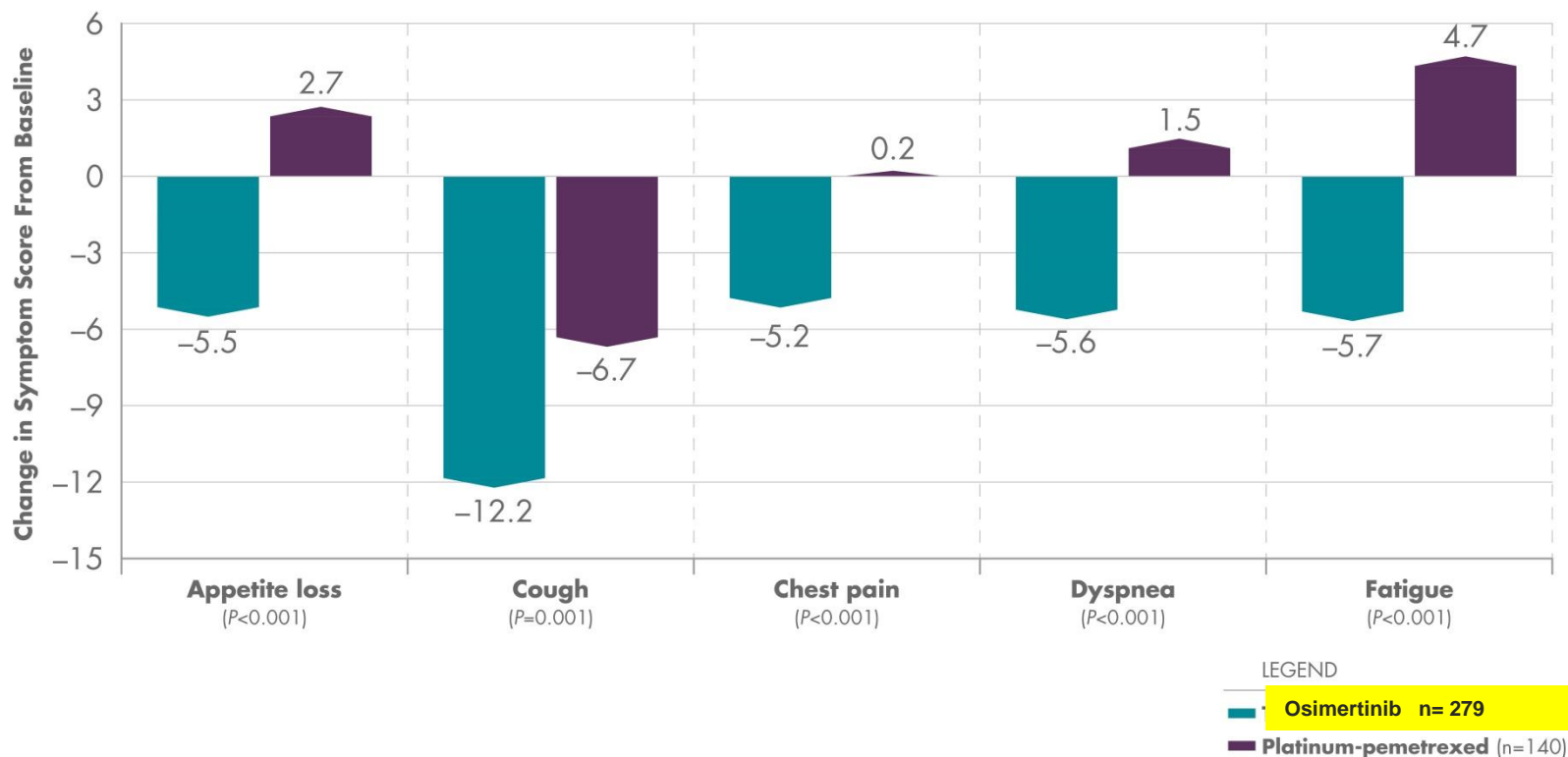


* Size of circle is proportional to the number of events.

† NC=non-calculable. If there were <20 events in a subgroup, the analysis was not performed.

Osimertinib cải thiện kết quả điều trị do BN báo cáo so với hóa trị*

Sự thay đổi triệu chứng ung thư phổi sau điều trị†



* PROs were assessed using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 items (EORTC QLQ-C30) and EORTC QLQ–Lung Cancer 13 items Questionnaire.

† Based on a mixed model for repeated measures analysis of patient-reported outcomes across 5 prespecified symptoms during the overall time period from randomisation until 6 months.

Trong nghiên cứu AURA3, Osimertinib dung nạp tốt với tỷ lệ tác dụng ngoại ý cấp độ ≥ 3 thấp

Tất cả biến cố ngoại ý	Tần suất tổng cộng nhóm Osimertinib (n=279)		Tần suất tổng cộng nhóm Platinum-pemetrexed (n=136)	
	Mọi mức độ (%)	Mức độ ≥ 3 (%)	Mọi mức độ (%)	Mức độ ≥ 3 (%)
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất				
Viêm phổi mô kẽ*†	3.6	0.4	0.7	0.7
Rối loạn thị giác				
Viêm giác mạc*	1.1	0	0.7	0
Rối loạn tiêu hóa				
Tiêu chảy	41	1.1	11	1.5
Viêm miệng	15	0	15	1.5
Rối loạn về da và mô dưới da				
Mẩn*	34	0.7	5.9	0
Da khô*	23	0	4.4	0
Viêm quanh móng*	22	0	1.5	0
Ngứa*	13	0	5.1	0
Thông số cận lâm sàng				
Kéo dài đoạn QT‡	1.4	0	0.7	0
Phát hiện dựa trên kết quả xét nghiệm tại các cấp độ CTCAE				
Giảm tiểu cầu	46	0.7	48	7.4
Giảm bạch cầu	61	1.1	75	5.3
Giảm bạch cầu trung tính	27	2.2	49	12

* Grouped term. If a patient has multiple preferred-term level events within a specific grouped term adverse event, then the maximum CTCAE grade across those events is counted.

† One fatal ILD event was reported that was deemed to be possibly causally related to Osimertinib.

‡ No QTc-related arrhythmias were reported in the AURA studies.

Ca lâm sàng



TAGRISSO[®]
osimertinib

Bệnh sử

- Bệnh nhân nữ , 48 tuổi

Tiền sử: - Lao phổi 2013 điều trị đủ tháng

- Gia đình: Khỏe mạnh

- Ngày vào viện: 20/1/ 2016
- Lý do vv: Đau ngực phải và khó thở

Bệnh sử

- BN biểu hiện 1 tháng: đau ngực (P), khó thở ngày càng tăng, ho khan ít, không sốt, mệt mỏi ăn kém, sút 2 cân, không đau khớp.
- Khám lúc vào viện:
 - + Hội chứng 3 giảm phổi P
 - + Hạch ngoại vi âm tính
 - + Hội chứng cận U, chèn ép, di căn: chưa có

Bệnh sử

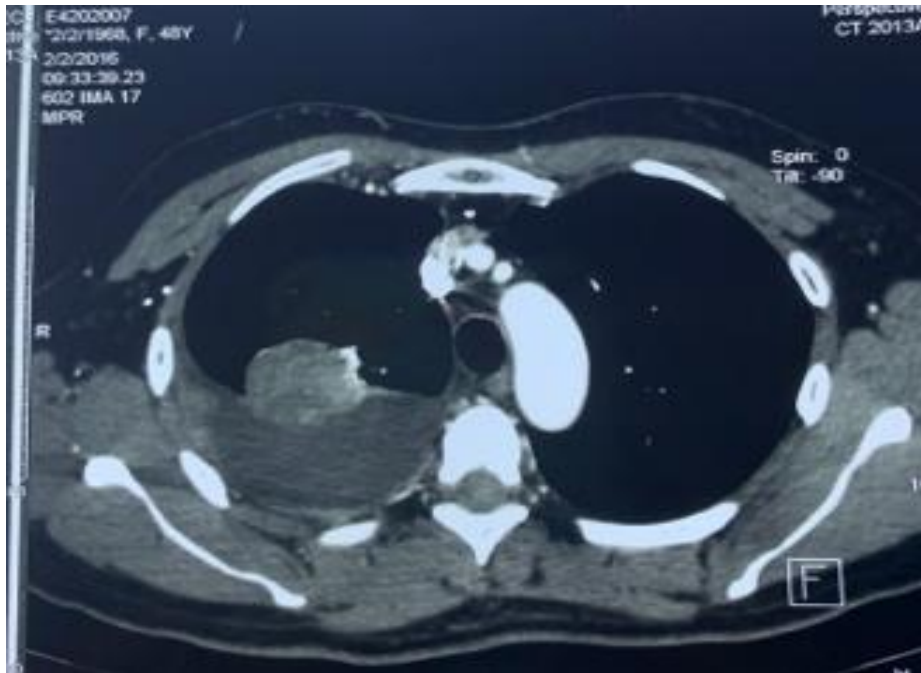
- CT ngực: Khối ngấm thuốc thùy trên P 40 mm, khối thùy giữa 42 mm, tràn dịch màng phổi P- dày màng phổi, hạch trung thất.
- CT bụng: Không có tổn thương
- Soi phế quản: không có tổn thương
- Mô bệnh (sinh thiết/CT) : ung thư biểu mô tuyến

Bệnh sử

- Chẩn đoán: KPQ phổi giai đoạn 4, T4N2M1a
- Kết quả sàng lọc: có đột biến EGFR
- BN bắt đầu điều trị thuốc đích thế hệ 1 từ 2/2016 và điều trị triệu chứng (hút dịch màng phổi, giảm ho, giảm đau)

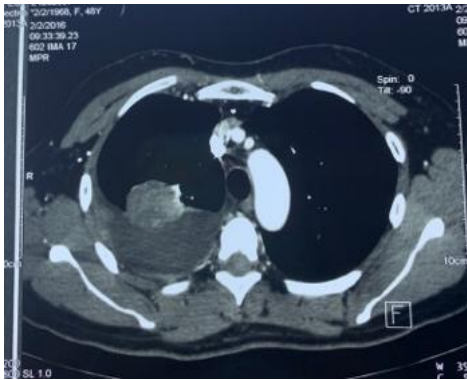
Bệnh sử

CT ngực trước điều trị

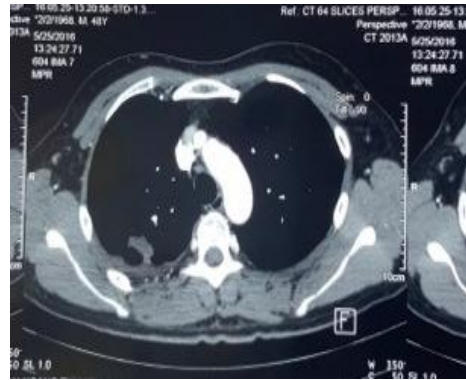


Điều trị và kết quả

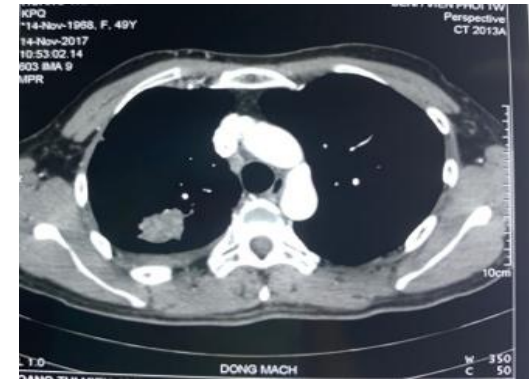
Trước điều trị



Sau 3 tháng (5/2016)



Sau 22 tháng (11/2017)



Bệnh sử

- Bệnh nhân được kết luận là bệnh tiến triển, đề kháng TKI thế hệ 1
- Bệnh nhân được sinh thiết lại tổn thương phổi, và xét nghiệm có T790M (+)
- Bệnh nhân bắt đầu điều trị Osimertinib từ 12/2017

Điều trị và kết quả

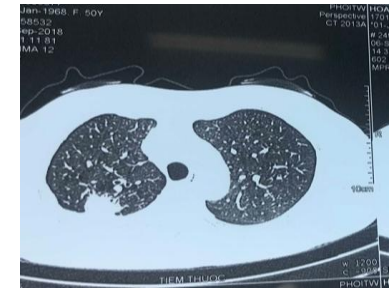
Trước điều trị



Sau 1,5 tháng (1/2018)



Sau 10 tháng (9/2018)



Điều trị và kết quả của case lâm sàng

- Về hiệu quả điều trị:
 - + Thời gian đáp ứng với Osimertinib (sau khi thất bại với TKI thế hệ 1) là 10 tháng → tương đồng với nghiên cứu Aura 3.
- Tác dụng phụ:
 - + Theo dõi trên bệnh nhân này cho thấy Osimertinib (dù được dùng ở giai đoạn sau) ít tác dụng phụ hơn so với TKI thế hệ 1 được điều trị trước đó.

Tổng kết

- Khoảng ½ bệnh nhân sẽ phát triển đột biến kháng thuốc EGFR T790M sau tiến triển với TKI thế hệ 1 hoặc 2 => sinh thiết lại để phát hiện đột biến T790M
- Osimertinib là TKI thế hệ ba, thuốc đầu tiên được FDA phê duyệt trên bệnh nhân UTPKTB tiến xa hay di căn có đột biến EGFR T790M sau điều trị với EGFR-TKI.
- Osimertinib có đầy đủ dữ liệu lâm sàng chứng minh hiệu quả cao hơn có ý nghĩa thống kê so với platin-pemetrexed:
 - PFS HR 0.30 (95% CI: 0.23, 0.41) $P < 0.001^2$
 - Trung vị PFS do bác sĩ đánh giá: 10.1 sv 4.4 tháng (UBĐG độc lập: 11.0 vs 4.2 tháng)
 - ORR: 71% sv 31%, odds ratio 5.39 (95% CI: 3.47, 8.48); $P < 0.001$
- Osimertinib có tỷ lệ biến cố ngoại ý độ ≥ 3 thấp hơn so với platin-pemetrexed²

Osimertinib điều trị chuẩn mới trên bệnh nhân UTPKTB tiến xa hay di căn có đột biến EGFR T790M sau điều trị với EGFR-TKI¹

XIN TRÂN TRỌNG CẢM ƠN

