Osimertinib – nová volba léčby pro pacienty s mutací EGFR T790M

Martin Svatoň, Kristýna Hrdá, Miloš Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK Plzeň

Osimertinib patří mezi 3. generaci tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) cílících na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Jeho dobrou toleranci prokázaly již studie fáze I a II. Recentně publikovaná studie fáze III (AURA3) pak porovnávala jeho účinnost vůči platinovému doubletu u pacientů s prokázanou mutací T790M po předchozí léčbě EGFR-TKI 1. či 2. generace. Výsledkem bylo jak signifikantně i klinicky významné zlepšení doby do progresu onemocnění (PFS) a objektivní léčebné odpovědi (ORR), tak i lepší bezpečnostní profil a zlepšení kvality života pacientů. Osimertinib se proto stal novým standardem u této skupiny nemocných s nemalobuněčnými plicními karcinomy (NSCLC).

Klíčová slova: osimertinib, EGFR, T790M, AURA3.

Osimertinib – a new treatment option for patients with EGFR mutation T790M

Osimertinib belongs to the third generation of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) that target the epidermoid growth factor receptor (EGFR). Good tolerance of osimertinib was demonstrated by the studies of phase I and II. Recently published phase III study (AURA3) compared effectiveness of osimertinib against platinum doublet in patients with documented T790M mutation after previous treatment with 1st or 2nd generation EGFR-TKIs. The result was as significantly as clinically improvement in time to progression (PFS), objective response rate (ORR) and better safety profile and quality of life of patients. Osimertinib therefore become the new standard for this group of patients with non small cell lung cancer (NSCLC).

Key words: osimertinib, EGFR, T790M, AURA3.

Úvod

Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) cílící na epidermální růstový faktor (EGFR) se staly již nedílnou součástí léčby pacientů s EGFR senzitivními mutacemi (1). Jak první generace reverzibilních TKI (gefitinib, erlotinib), tak i druhá generace TKI zastoupená ireverzibilně s vázajícím afatinibem, prokázala významné zlepšení doby do progresu onemocnění (PFS) oproti zavedenému platinovému doubletu (2). Ten se proto stal u těchto nemocných obvykle první volbou v druhé linii léčby po progresu na EGFR-TKI (3). Příčina selhání užívané cílené léčby první linie může nastat z několika důvodů. Jednak může dojít k transformaci do malobuněčného karcinomu (SCLC), epiteliálně mezenchymální trancizí (EMT), vytvoření

tzv. bypass cesty (skrze HER2 amplifikaci, MET amplifikaci či PIK3CA mutaci) nebo nejčastěji (až 60 % případů) díky mutaci T790M na genu EGFR (11). A právě na tuto dosud rezistentní mutaci cílí nově zkoušené EGFR-TKI třetí generace mezi něž patří i osimertinib (4). Jeho srovnání s moderním platinovým doubletem (platinový derivát + pemetrexed) přinesla studie AURA3 (5).

Studie AURA3 (5)

Design studie

AURA3 byla mezinárodní multicentrická randomizovaná studie fáze III srovnávající osimertinib vůči platinovému doubletu (cis/carbo-platina + pemetrexed) u 419 pacientů s mutací

T790M po předchozí progresi na 1./2. generaci EGFR-TKI. Do studie byli zahrnuti pacienti s nedlaždicovými nemalobuněčnými plicními karcinomy stadií IIIB a IV se stavem výkonnosti ECOG PS 0–1 s alespoň jednou měřitelnou lézí. Mutace T790M z rebiopsie byly centrálně potvrzované a od pacientů byla odebírána též krev k vyšetření stavu T790M v krevní plazmě. Byly povoleny rovněž metastázy do CNS, které byly v době randomizace stabilní, asymptomatické a bez potřeby podávání kortikoidů. Veškeré nežádoucí účinky (NÚ) musely být při zahájení terapie stupně maximálně 1 (vyjma alopecie). Ze studie byli vyřazeni pacienti se závažnými infekčními, gastrointestinálními, kardiálními a hematologickými chorobami.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Svatoň, svatonm@fnplzen.cz

Klinika pneumologie, FN a LF UK Plzeň, dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(2): 72–77

Článek přijat redakcí: 15. 2. 2017

Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2017

Obr. 1. Primární cíl hodnocení ve studii AURA3: PFS (hodnocení zkoušejícími); (Adaptováno z 5) **Obr. 2.** Přežití bez progresu u pacientů s CNS metastázami ve studii AURA 3; (Adaptováno z 5)

Pacienti byli předem stratifikováni na asijskou a neasijskou rasu a byli randomizováni v poměru 2 : 1 mezi osimertinib a chemoterapii (CHT). Osimertinib byl podáván v dávce 80 mg jednou denně s možností redukce dávky na 40 mg/den. Chemoterapie byla podávána ve složení cisplatina (75 mg/m²) nebo carboplatina (area under the curve = AUC 5) spolu s pemetrexedem (500 mg/m²), s kterým mohlo být pokračováno v udržovací léčbě, jak je běžně zvykem. Dávka CHT mohla být opět v případě NÚ redukována. S osimertinibem bylo povoleno pokračování i po progresi onemocnění tak dlouho, dokud panoval klinický benefit dle investigátora. Mezi rameny studie je povolen crossover (na základě dodatku protokolu studie).

Primárním cílem byla PFS dle investigátorů podle kritérií RECIST verze 1.1. Zároveň byla PFS vyhodnocována i nezávislou zaslepenou komisí. Sekundární cíle zahrnovaly objektivní odpověď na léčbu (ORR) a její trvání (DoR), kontrolu onemocnění (DCR), celkové přežití (OS), výsledky patientských dotazníků stran kvality života (QoL) a bezpečnostní profil léčebných ramen. Odpověď na léčbu byla vyhodnocována 28 dní od počátku léčby a dále pak v pravidelných šestitýdenních intervalech, přičemž scany mozku byly vyžadovány pouze u pacientů se známými či suspektními metastázami do CNS. Předdefinované podskupiny představovali pa-

cienti s metastázami do CNS a mutací T790M prokázanou z krevní plazmy.

Výsledky byly vyhodnocovány z celkové randomizované populace (intention-to treat). Původně bylo v plánu randomizovat 610 pacientů, ale studie byla naddimenzovaná pro primární cíl (dosažení HR = 0,67 v PFS, což dle očekávání mělo vyústit v prodloužení mediánu PFS o 3 měsíce při PFS 6 měsíců v kontrolním rameni studie), kdy se původně počítalo s dostatečnou silou i pro vyhodnocení OS. Vzhledem k následně povolenému crossoveru však bylo od tohoto upuštěno a počet plánovaných pacientů se snížil na 410 se statistickou silou 90 % k ověření nulté hypotézy. Na základě výsledků studií fáze II byla sponzorem snížena síla testu na 80 %, což vedlo k dalšímu snížení nutných dosažených událostí stran PFS na 221. PFS tak mohlo být vyhodnoceno ještě před dosažením potřebných událostí k vyhodnocení OS. Statisticky byl pro PFS užíván log-rank test a Kaplan-Meierova metoda (bližší popis v samotné studii).

Výsledky

Ve studii bylo randomizováno 419 pacientů v poměru 2 : 1. Obě ramena studie byla dobře vyvážená, ve skupině s osimertinibem bylo pouze nepatrně více pacientů s delecí na exonu 19 (68 vs. 62 %) a pacientů léčených afatinibem (7 vs. 3 %). Medián doby sledování pro vyhodnocení PFS dosáhl 8,1 měsíce. V době vyhodnocování dat byl medián doby léčby 8,6 měsíce u osimertinibu a 4,2 měsíce u platinového doubletu. V rameni s chemoterapií obdrželo alespoň 4 cykly léčby 74 % nemocných, udržovací léčba pemetrexedem byla podávána u 54 % pacientů. V době cut-off pro PFS bylo stále léčeno 59 % pacientů osimertinibem a 12 % pacientů ramenem s chemoterapií. Pozitivní test na EGFR mutaci T790M byl zároveň pozitivní i u 172 pacientů v plazmě (pozitivita v rebiopsii byla vstupním kritériem studie). Po ukončení studijní medikace pokračovalo v další léčbě 24 % pacientů ve větvi

s osimertinibem a 71 % pacientů ve větvi s chemoterapií. Crossover na osimertinib dosáhl 60 %.

Osimertinib byl superiorní vůči platinovému doubletu v dosud všech publikovaných výsledcích (data pro OS jsou zatím nezralá). PFS byla v mediánu vyšší o 5,7 měsíce (HR = 0,30, medián 10,1 vs. 4,4 měsíce, $p < 0,001$) při hodnocení investigátory (obr. 1) a o 6,8 měsíce delší při hodnocení nezávislou komisí (HR = 0,28, medián 11,0 vs. 4,2 měsíce, $p < 0,001$). Výsledek byl navíc signifikantní ve všech léčebných podskupinách (HR < 0,50) včetně pacientů s metastázami do CNS (obr. 2). Studie tak splnila svůj primární cíl. PFS bylo lepší u pacientů s EGFR delecí na exonu 19 oproti těm s bodovou mutací L858R. Obdobně více profitovali Asiaté. Nemocní zařazení na základě pozitivní EGFR mutace T790M v krevní plazmě též dosáhli zlepšení PFS ve srovnání s ramenem s CHT (HR = 0,42, medián PFS 8,2 vs. 4,2 měsíce). Po progresi pokračovalo ve studijní léčbě 64 % pacientů v rameni s osimertinibem (medián doby dalšího podávání 4,1 měsíce) a 12 % pacientů s CHT (medián 1,6 měsíce).

Obdobně byl osimertinib superiorní v ORR (71 vs. 31 %, $p < 0,001$), DoR (medián 9,7 vs. 4,1 měsíce, $p < 0,001$), DCR (93 vs. 74 %, $p < 0,001$), QoL hodnocené pacienty i závažných (grade ≥ 3) NÚ (23 % vs. 47 %). Mezi nejčastější NÚ osimertinibu patřil průjem (41 % pacientů), vyrážka (34 %), suchá kůže (23 %) a paronychia (22 %). Ve větvi s chemoterapií to byly především nauzea (49 %), snížená chuť k jídlu (36 %), zácpa (35 %) a anémie (30 %). Nejčastější nežádoucí účinky osimertinibu shrnuje tabulka 1. Intersticiální plicní procesy byly zaznamenány u 4 % pacientů léčených osimertinibem a u 1 pacienta léčeného CHT. Stejných hodnot dosáhlo i prodloužení QT intervalu. Vysazení léčby z důvodu NÚ bylo nutné u 7 % pacientů léčených osimertinibem (z čehož přímo se studijní léčbou bylo spojováno 4 % případů) a u 10 % pacientů léčených CHT.

Diskuze

Studium vzniku rezistence na 1. a 2. generaci EGFR-TKI ukázala jako nejdůležitější činitel rezistentní mutaci T790M, která zodpovídá za přibližně 50 % progresi díky změně vlastností vazebného místa pro adenosintrifosfát (ATP) (6). Proto byla vyvíjena 3. generace EGFR-TKI cílící právě na tuto mutaci. Mezi molekuly, které se dostaly do pokročilejších stadií vývoje, patří jednak osimertinib (AZD9291), dále pak rociletinib

Tab. 1. Nejčastější nežádoucí účinky osimertinibu (výskyt $\geq 15\%$)

Nežádoucí účinek	Jakýkoliv stupeň (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Průjem	41	1
Vyrážka	34	1
Suchá kůže	23	0
Paronychia	22	0
Nechutenství	18	1
Kašel	16	0
Nauzea	16	1
Slabost	16	1
Stomatitidy	15	0

(CO-1686) a olmutinib (BI 1482694 / HM61713) (2, 4). Další možnou strategií mohlo být podávání afatinibu s cetuximabem (1). Nicméně osimertinib oproti této kombinaci při nepřímém srovnání prokázal lepší účinek jak *in vitro*, tak i v klinické praxi, navíc za přijatelnějšího profilu toxicity (1, 6).

Osimertinib i rociletinib měly zpočátku nadějně výsledky ve studiích fáze I (AURA resp. TIGER-X), kdy prokázaly ORR u přibližně 60 % pacientů s EGFR mutacemi T790M (2, 7). Olmutinib vykázal v této fázi vývoje nižší ORR (43 %), nicméně další vývoj byl zastaven pro závažné NÚ (12, 40). Rocoletinib se od osimertinibu liší především ve vazbě na receptor IGFR1 (inzulinový růstový faktor 1), což vedlo k poměrně častým hyperglykemiím u léčených pacientů (8). Navíc update studie TIGER-X ukázal snížení ORR z 59 % na 45 % v době, kdy osimertinib potvrdil nadějně ORR v updatu rozšířené studie fáze I (AURA extension) (9). Tento výsledek potvrdila i studie fáze II (AURA2) s dosaženým ORR 70 % u 419 pacientů a též souhrnná analýza studií AURA extension a AURA2 s ORR 66 % a PFS 11 měsíců (9, 10). Vývoj rociletinibu byl proto ukončen (8). Patrně lepší účinek osimertinibu dokládá též práce popisující odpověď na osimertinib po předchozí léčbě rociletinibem u několika pacientů (11).

Osimertinib prokázal v preklinických fázích vývoje aktivitu proti častým EGFR mutacím i mutaci T790M s minimální aktivitou oproti nemutovanému EGFR, což přineslo ve studiích AURA dobrý bezpečnostní profil stran výskytu těžších průjmů, paronychii či ekzémů. Za tyto NÚ může především jeden z jeho dvou aktivních metabolitů (AZ5104) (2, 5, 12). Při známé preklinické účinnosti a znalosti výsledků studie fáze I z 1. linie léčby EGFR pozitivních pacientů (ORR 77 %, PFS 19,3 měsíce) se pochopitelně nabízí otázka ohledně doby podání osimertinibu (13). První možností je načasování obdobně

jako ve studii AURA3 (1./2. generace EGFR-TKI následovaná osimertinibem) nebo rovnou nasazení osimertinibu do první linie léčby. Tato otázka se stává dále zajímavější, když vezmeme v úvahu, že cca 50 % pacientů léčených 1./2. generací EGFR-TKI bude mít jiný mechanismus rezistence než mutaci T790M, u další části se nezdaří prokázat tuto mutaci a další část nemocných již nebude únosná k 2. linii léčby (14). Tyto otázky by měla lépe zodpovědět studie fáze III FLAURA srovnávající gefitinib / erlotinib s osimertinibem v 1. linii léčby u pacientů s EGFR mutacemi (15).

Studie AURA3 prokázala signifikantní zlepšení v PFS vůči platinovému doubletu užíváním standardně po předchozí progresi na 1./2. generaci EGFR-TKI (5). Výsledky osimertinibu stran PFS a ORR byly v souladu s předchozí studií AURA2 (10). Pemetrexed ve Scagliottiho registrační studii dosáhl PFS 5,3 měsíce, přičemž v té době nebyla užívána udržovací léčba (16). Ve studii PARAMOUNT s kontinuální udržovací léčbou byl DCR pacientů léčených pemetrexedem 75 % a ORR 30 %. Celkově pak více než polovina pacientů obdržela udržovací léčbu, kdy PFS této skupiny od počátku podávání pemetrexedu dosáhlo 6,9 měsíce (17). Započteme-li skupinu bez udržovací léčby (kde bylo dříve dosaženo PFS 5,3 měsíce ve Scagliottiho studii), bylo by celkové PFS pochopitelně o něco nižší. Nicméně i tak je zřejmé, že ve studii AURA3 dosáhlo PFS v rameni s CHT nižších hodnot (4,4 měsíce), než bylo očekáváno (design studie počítal s PFS přibližně 6 měsíců). Navíc lepšího PFS dosáhla i obdobná studie (IMPRESS), kde medián PFS dosáhl 5,4 měsíce u pacientů léčených cisplatinou + pemetrexedem u nemocných s EGFR senzitivní mutací po progresi na gefitinibu (37). Procento pacientů, kteří obdrželi udržovací léčbu pemetrexedem bylo ve shodě se studií PARAMOUNT, na nižší PFS tedy nemělo vliv. Je tedy otázkou nakolik zde hrálo roli možnost kromě cisplatinu užívat i carboplatinu, což dle dřívější metaanalýzy může zhoršit léčebné výsledky chemoterapie (41). Tomu by odpovídal i výsledek studie fáze II léčebné kombinace carboplatina + pemetrexed (42). Na druhou stranu je zřejmé, že ne všichni nemocní jsou únosní k léčbě cisplatinou. Dle studie fáze III PRONAUNCE by u této skupiny pacientů navíc významně nezlepšilo PFS ani užití bevacizumabu spolu s carboplatinou a paclitaxelem, kdy nebylo dosaženo signifikantně

lepších léčebných výsledků ve srovnání s carboplatinou + pemetrexedem (43). Zdá se tedy, že AURA3 odrážela reálnou klinickou praxi, kdy část pacientů nemůže obdržet cisplatinu a užití carboplatiny pak snižuje celkové PFS souboru ve srovnání se selektovanými populacemi pro studie s výhradně užívanou cisplatinou.

V době vyhodnocení pro cut-off pokračovalo ve studijní medikaci či další linii léčby stejně 83 % pacientů (5). U osimertinibu řada nemocných pokračovala v terapii i po progresi onemocnění s mediánem trvání této léčby 4,1 měsíce. V rameni s CHT naopak 60 % pacientů (ze 71 % těch co dosud obdrželi další linii léčby) pokračovalo s osimertinibem. Bude tedy zajímavé sledovat, jak se tyto skutečnosti promítnou do vyhodnocení OS. Nicméně je možné, že i číselný rozdíl v mediánu OS nedosáhne nakonec statisticky významných hodnot kvůli snížení náboru pacientů do studie.

AURA3 také potvrdila účinnost osimertinibu i u pacientů s metastázami do CNS, které naznačovala již studie fáze II (5, 10). V tomto smyslu existuje i práce dokládající možný efekt osimertinibu u pacienta s mozkovými metastázami refrakterními po předchozí radioterapii a chirurgické léčbě (18).

Stejně tak byla potvrzena již dříve publikovaná možnost nasadit osimertinib na základě pozitivního testu na mutaci EGFR T790M z krevní plazmy (5, 19). Negativní test ale tuto mutaci nevylučuje (9, 19). V tomto může být nápomocné stanovit zároveň senzitivní EGFR mutaci v krevní plazmě, kdy při její absenci vzrůstá šance na falešnou negativitu (19). Rovněž se již objevily práce, které dokládají (obdobně jako u gefitinibu) možné podezření na brzkou radiologickou progresi na základě stanovení vývoje hladin EGFR mutací v krevní plazmě (20, 21).

Stejně jako jakýkoliv jiný lék má osimertinib svá bezpečnostní rizika. Obvykle dosahují mírného stupně (intenzita 1 či 2), kdy dominovaly průjem a vyrážky (5). Pouze u 2,2 % pacientů musela být u osimertinibu snižena dávka a u 3,2 % nemocných přípravky vysazen. Mezi relativně vzácné (ale při podcenění managementu potenciálně závažné) komplikace patří rozvoj intersticiálního plicního procesu (IPP). U dříve užívaných TKI se mezi další rizikové faktory řadily především předchozí IPP, kouření, horší stav výkonosti, vyšší věk a snížení plicních funkcí (24). Tyto faktory tedy vytváří pole pro

další výzkum u osimertinibu. Obezřetný postup je pak třeba při podávání osimertinibu pro předchozí anti-PD1 terapii, kdy je v literatuře popisován vyšší výskyt IPP (22, 23). Nicméně tato sekvence se vymyká současným léčebným doporučením (40), a proto nelze čekat její četnost v klinické praxi. Navíc včasné rozpoznání a kortikoidy léčené IPP obvykle dobře regredují a je uváděna práce popisující i kontinuální léčbu osimertinibem za krytí kortikoidem (25). V tomto smyslu jsou výzvou v literatuře popsání asymptomatické plicní opacity, které patrně umožňují další bezpečnou léčbu osimertinibem, ale mohou být zaměněny za rozvíjející se závažnou IPP či progresí tumoru (26). Pro vysazení osimertinibu nemusí být překážkou

ani plicní embolie, kdy je popisováno úspěšné pokračování léčby po zaležení antikoagulační medikací (27).

Stejně jako na 1./2. generaci EGFR-TKI se i na osimertinib vytváří po čase rezistence. Byla poznána již řada mechanismů, které k tomuto mohou vést. Jednak se může jednat o vytvoření tzv. bypass cesty – byly popsány získané BRAF mutace (28), MET amplifikace (29, 30), HER2 amplifikace (30, 31) i KRAS mutace (32). Dále je možná transformace v SCLC (33). Poslední možností je vznik / rozvoj klonu s rezistentní mutací vůči osimertinibu, kdy je zmiňován vliv EGFR mutací L718Q a C797S (34, 35). Tuto nejčastější rezistenci na osimertinib (mutace C797S) by pak mohl překonat vyvíjený EGFR-TKI 4. gene-

race (EAI045) v kombinaci s cetuximabem (36). Pozitivní výsledky preklinických testů vzbuzují v tomto ohledu nadějná očekávání (36).

Závěr

Osimertinib prokázal ve studii AURA3 lepší účinnost i bezpečnostní profil ve srovnání s dosud běžně užívaným platinovým doubletem u pacientů s EGFR mutacemi T790M po předchozí progresi na 1./2. generaci EGFR-TKI. Stal se tak novým zlatým standardem pro tyto nemocné, což se odráží na jeho postavení v ESMO i NCCN guidelines (38, 39). Po vytvoření rezistence na osimertinib je u pacientů s EGFR mutací C797S nadějný vývoj EGFR-TKI 4. generace podávaných spolu s cetuximabem.

LITERATURA

- Meador CB, Jin H, de Stanchina E, et al. Optimizing the sequence of anti-EGFR-targeted therapy in EGFR-mutant lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(2): 542–552.
- Soejima K, Yasuda H, Hirano T. Osimertinib for EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(1): 31–38.
- Socinski MA, Villaluz LC, Ross J. Understanding Mechanisms of Resistance in the Epithelial Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer and the Role of Biopsy at Progression. *Oncologist* 2016; pii: theoncologist. 2016–0285 (epub).
- Meador CB, Jin H, de Stanchina E, et al. Optimizing the sequence of anti-EGFR-targeted therapy in EGFR-mutant lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(2): 542–552.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016 (epub).
- Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4(9): 1046–1061.
- Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(18): 1689–1699.
- Van Der Steen N, Caparelli C, Rolfo C, et al. New developments in the management of non-small-cell lung cancer, focus on rociletinib: what went wrong? *Onco Targets Ther* 2016; 9: 6065–6074.
- Yang J, Ramalingam SS, Jänne PA, et al. LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. *J Thorac Oncol* 2016; 11(4 Suppl): S152–153.
- Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pre-treated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1643–1652.
- Sequist LV, Piotrowska Z, Niederst MJ, et al. Osimertinib Responses After Disease Progression in Patients Who Had Been Receiving Rociletinib. *JAMA Oncol* 2016; 2(4): 541–543.
- Zhang H. Osimertinib making a breakthrough in lung cancer targeted therapy. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 5489–5493.
- Ramalingam S, Yang JC, Lee CK, et al. LBA1_PR: Osimertinib as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced NSCLC: updated efficacy and safety results from two Phase I expansion cohorts. *J Thorac Oncol* 2016; 11(4 Suppl): S152.
- Zugazagoitia J, Ferrer I, Paz-Ares L. Osimertinib in EGFR-mutant NSCLC: how to select patients and when to treat. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1622–1623.
- Greig SL. Osimertinib: First Global Approval. *Drugs*. 2016; 76(2): 263–273.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3543–3551.
- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 247–255.
- Reichegger H, Jochum W, Förbs D, et al. Rapid Intracranial Response to Osimertinib in a Patient with Epidermal Growth Factor Receptor T790M-Positive Adenocarcinoma of the Lung. *Oncol Res Treat* 2016; 39(7–8): 461–463.
- Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(28): 3375–3382.
- Mok T, Wu Y, Lee JS, et al. Detection and Dynamic Changes of EGFR Mutations from Circulating Tumor DNA as a Predictor of Survival Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-line Intercalated Erlotinib and Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21(14): 3196–203.
- Chia PL, Do H, Morey A, et al. Temporal changes of EGFR mutations and T790M levels in tumour and plasma DNA following AZD9291 treatment. *Lung Cancer* 2016; 98: 29–32.
- Kotake M, Murakami H, Kenmotsu H, et al. High incidence of interstitial lung disease following practical use of osimertinib in patients who had undergone immediate prior nivolumab therapy. *Ann Oncol* 2016; pii: mdw647 (epub).
- Mamesaya N, Kenmotsu H, Katsumata M, et al. Osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with anti-PD1 antibody. *Invest New Drugs* 2016 (epub).
- Ahn MJ, Sun JM, Lee SH, et al. Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities during Osimertinib Treatment: "Stop or Go" Decision. *J Thorac Oncol* 2016; 11(12): 2051–2052.
- Nie KK, Zou X, Geng CX, et al. AZD9291-induced Acute Interstitial Lung Disease. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129(12): 1507–1508.
- Noonan SA, Sachs PB, Camidge DR. Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities Occurring during Osimertinib Treatment. *J Thorac Oncol* 2016; 11(12): 2253–2258.
- Shiroyama T, Hayama M, Satoh S, et al. Successful retreatment with osimertinib after osimertinib-induced acute pulmonary embolism in a patient with lung adenocarcinoma: A case report. *Respir Med Case Rep* 2016; 20: 25–27.
- Ho CC, Liao WY, Lin CA, et al. Brief Report: Acquired BRAF V600E Mutation as Resistant Mechanism after Treatment with Osimertinib. *J Thorac Oncol* 2016; pii: S1556–0864(16)33539–0.
- Ou SH, Agarwal N, Ali SM. High MET amplification level as a resistance mechanism to osimertinib (AZD9291) in a patient that symptomatically responded to crizotinib treatment post-osimertinib progression. *Lung Cancer* 2016; 98: 59–61.
- Planchard D, Loriot Y, André F, et al. EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. *Ann Oncol* 2015; 26(10): 2073–2078.
- Ortiz-Cuaran S, Scheffler M, Plenker D, et al. Heterogeneous Mechanisms of Primary and Acquired Resistance to Third-Generation EGFR Inhibitors. *Clin Cancer Res* 2016; 22(19): 4837–4847.
- Wang S, Song Y, Yan F, Liu D. Mechanisms of resistance to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Front Med* 2016 (epub).
- Li L, Wang H, Li C, et al. Transformation to small-cell carcinoma as an acquired resistance mechanism to AZD9291: A case report. *Oncotarget* 2017 (epub).
- Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4(9): 1046–1061.
- Planchard D, Loriot Y, André F, et al. EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. *Ann Oncol* 2015; 26(10): 2073–2078.
- Steuer CE, Khuri FR, Ramalingam SS, et al. The next generation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of lung cancer. *Cancer* 2015; 121(8): E1–6.
- Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 990–998.
- Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl. 5): v1–v27.
- NCCN guidelines available from www.nccn.org (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
- Sullivan I, Planchard D. Next-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors for Treating EGFR-Mutant Lung Cancer beyond First Line. *Frontiers in Medicine* 2016; 3: 76.
- Idhe DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(20): 1434–1441.

42. Schuette WH, Gröschel A, Sebastian M, et al. A randomized phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as first-line therapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer.

Clin Lung Cancer 2013; 14(3): 215–223.

43. Zinner RG, Obasaju CK, Spigel DR, et al. PRONOUNCE: randomized, open-label, phase III study of first-line pemetrexed + carboplatin followed by maintenance pemetrexed

versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2015; 10(1): 134–142.