

2023年4月27日 抄読会論文 担当 猪山

第1/2世代EGFR-TKI治療後、プラチナベースの化学療法後の増悪時、T790M陰性の進行期EGFR遺伝子変異陽性NSCLCに対するオシメルチニブの有効性を示す第2相臨床試験の研究になります。

本試験は患者さんや支援者の強い働きかけにより開始され、日本初の患者主導の臨床試験。この論文の共著者として、日本肺癌同盟の会員であり、非科学者である患者さんが1名記載されている。日本では、第1/2世代EGFR-TKI耐性のT790M陰性NSCLCに対するオシメルチニブの治験を多くの患者、その家族、医師が提唱したにも関わらず、この適応は製薬会社は関心がなく、治験が開始されることはなかった。しかし、患者支援団体の一つである「ワンステップ」は、第1/2世代TKIで進行したT790M陰性の患者さんに対するオシメルチニブの臨床試験をあきらめずに推し進めた。この臨床試験を開始するために、支持者らは一般の方から寄付を募り、臨床試験の初期費用(50,000米ドル、5,445,804円)を集めることに成功した。この草の根運動が、ついに治験責任医師や製薬会社の目に留まり、今回の患者主導型臨床試験につながった。最終的には製薬会社が治験の大部分に資金を提供した。この試験は、「奇跡を起こす」という意味のKISEKI試験と名付けられた。4年後、この試験は主要評価項目である客観的奏効率ORRを達成した。

Lung Cancer . 2023 Mar;177:44-50. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.01.011.

Title: A phase II study (WJOG12819L) to assess the efficacy of osimertinib in patients with EGFR mutation-positive NSCLC in whom systemic disease (T790M-negative) progressed after treatment with first- or second-generation EGFR TKIs and platinum-based chemotherapy

#### Abstract

Background: Osimertinib is a third-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) that is an established standard treatment option for chemotherapy-naive patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). However, of such patients who have received prior treatment with a first- or second-generation EGFR TKI, only approximately half are eligible for osimertinib therapy because its indication as second-line treatment and beyond is limited to metastatic NSCLC that is positive for the T790M resistance mutation of the EGFR gene. This study was initiated at the request of a dedicated network for patients with lung cancer in Japan.

Methods: We conducted a phase II study to assess the efficacy of osimertinib in patients with EGFR mutation-positive NSCLC in whom systemic disease (T790M-negative) progressed after treatment with first- or second-generation EGFR TKIs and platinum-based chemotherapy. The primary end point was response rate (assessed by a central imaging reviewer).

Results: From August 2020 to February 2021, 55 patients from 15 institutions were enrolled in the study. The overall response for primary analysis was achieved in 16 patients (29.1 %; 95 % CI, 17.6-42.9), which exceeded the threshold response rate necessary for analysis. Stable disease was found in 16 patients (29.1 %), and progressive disease, in 18 (32.7 %). The median length of progression-free survival (PFS) was 4.07 months (95 % CI 2.10-4.30), and the rate of 12-month PFS was 17.3 %.

Conclusions: Osimertinib demonstrated modest antitumor activity against progressive EGFR T790M-negative disease.

背景 オシメルチニブは、第 3 世代の上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤であり、化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者さんに対する標準治療として確立されている治療薬です。しかしながら、第 1 世代または第 2 世代の EGFR TKI の前治療歴のある患者さんのうち、オシメルチニブ治療の対象となるのは約半数です。というのもオシメルチニブの 2 次治療以降の適応は、EGFR 遺伝子 T790M 耐性変異が陽性である転移性 NSCLC に限定される。本研究は、日本における肺癌患者のための専用ネットワークの要請により開始した。

方法 第 1 世代または第 2 世代の EGFR TKI とプラチナベースの化学療法による治療後に全身性増悪 (T790M 陰性) を来した EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に、オシメルチニブの有効性を評価する第 2 相試験を実施した。主要評価項目は奏効率とした。

結果 2020 年 8 月から 2021 年 2 月にかけて、15 施設から 55 名の患者が登録された。そのうち一次解析における全奏効率は 16 名 (29.1 % ; 95 % CI, 17.6-42.9 ) で達成され、解析に必要な奏効率の閾値を上回った。また、病勢安定は 16 名 (29.1%)、病勢進行は 18 名 (32.7%) であった。無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 4.07 カ月 (95%CI 2.10-4.30)) であり、12 ヶ月 PFS 率は 17.3%でした。

結論 オシメルチニブは、進行性 EGFR T790M 陰性患者に対して緩やかな抗腫瘍活性を示した。