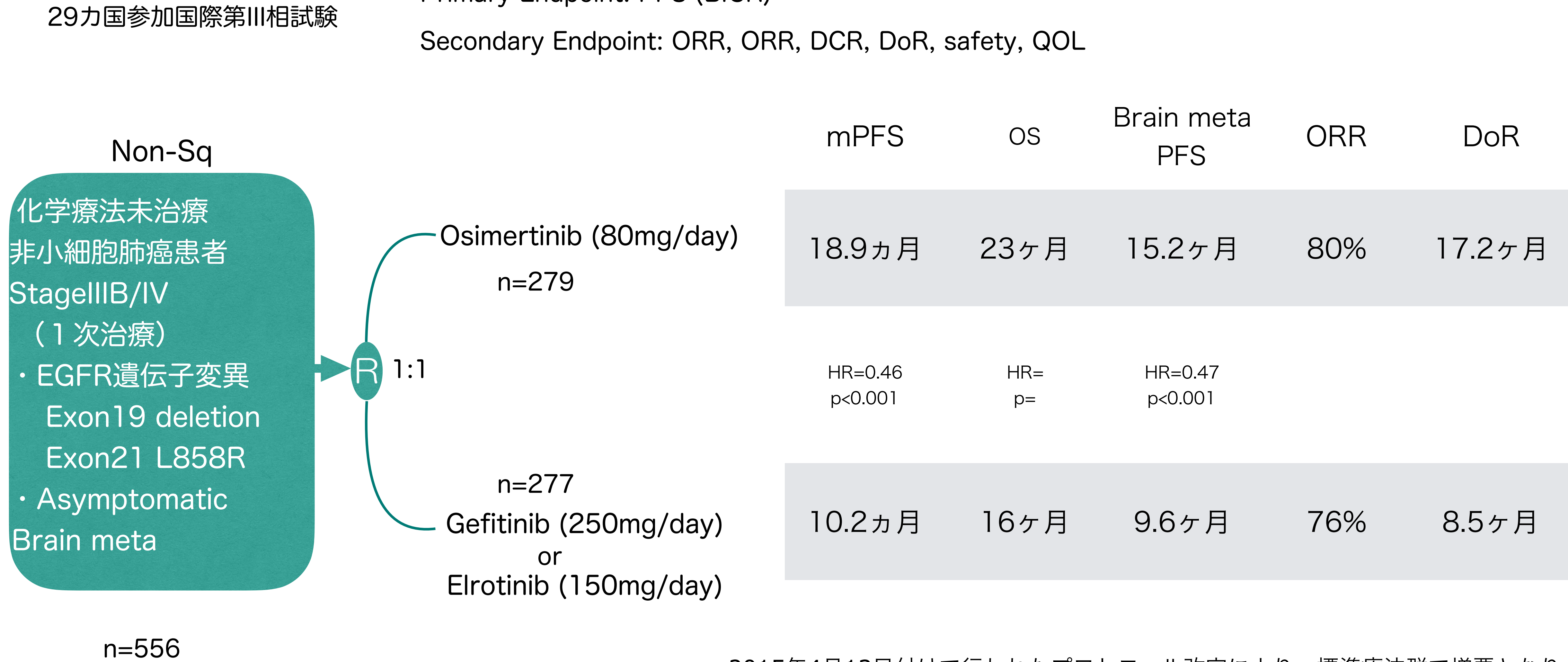


FLAURA試験

FLAURA試験 (EGFR-TKI-108)

Primary Endpoint: PFS (BICR)
Secondary Endpoint: ORR, ORR, DCR, DoR, safety, QOL

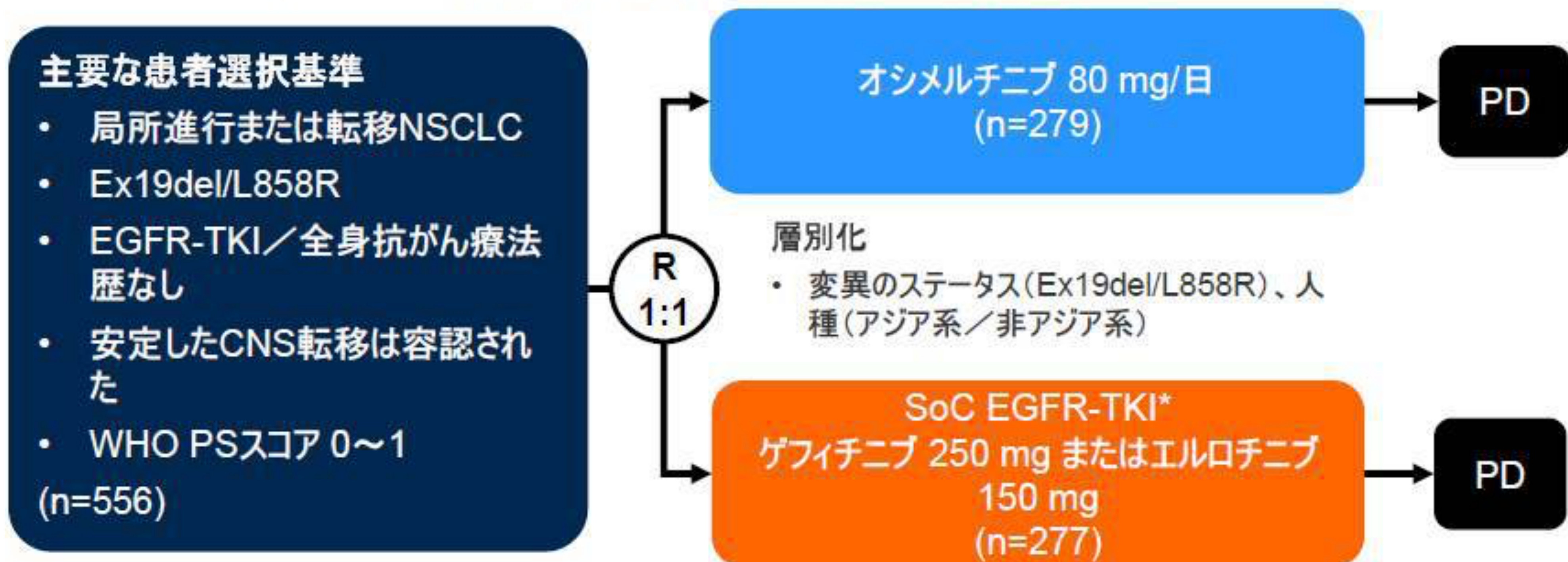


2015年4月13日付けで行われたプロトコール改定により、標準療法群で増悪となり「中央判定でT790Mが同定された場合」にはオシメルチニブへのクロスオーバーが認められた。

LBA2_PR: EGFR変異型進行NSCLC患者における第一選択治療としてのオシメルチニブ vs SoCのEGFR-TKI (FLAURA) – Ramalingam S ら

• 研究の目的

- EGFR変異型進行NSCLC患者における第一選択治療として、オシメルチニブと標準治療 (SoC)であるEGFR-TKIの有効性と安全性を比較評価すること



主要エンドポイント

- PFS (RECIST v1.1に基づく、治験責任医師による評価)

*進行およびT790M陽性が中央で確認された場合、オシメルチニブへのクロスオーバーが容認された

副次的エンドポイント

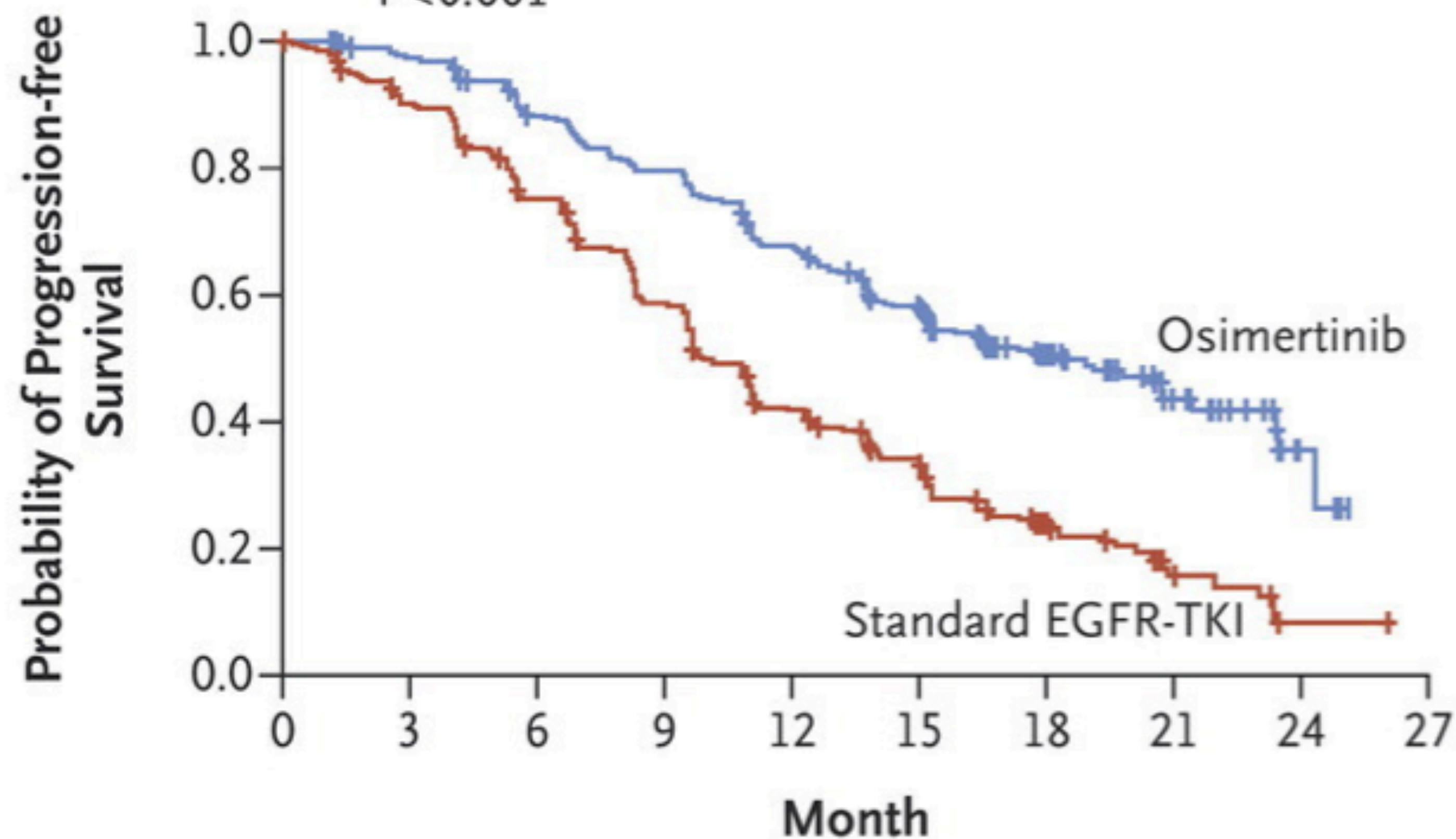
- ORR、DoR、DCR、効果の深さ、OS PRO、安全性

A Progression-free Survival in Full Analysis Set

	No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI)
Osimertinib	279	18.9 (15.2–21.4)
Standard EGFR-TKI	277	10.2 (9.6–11.1)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.46 (95% CI, 0.37–0.57)

P<0.001

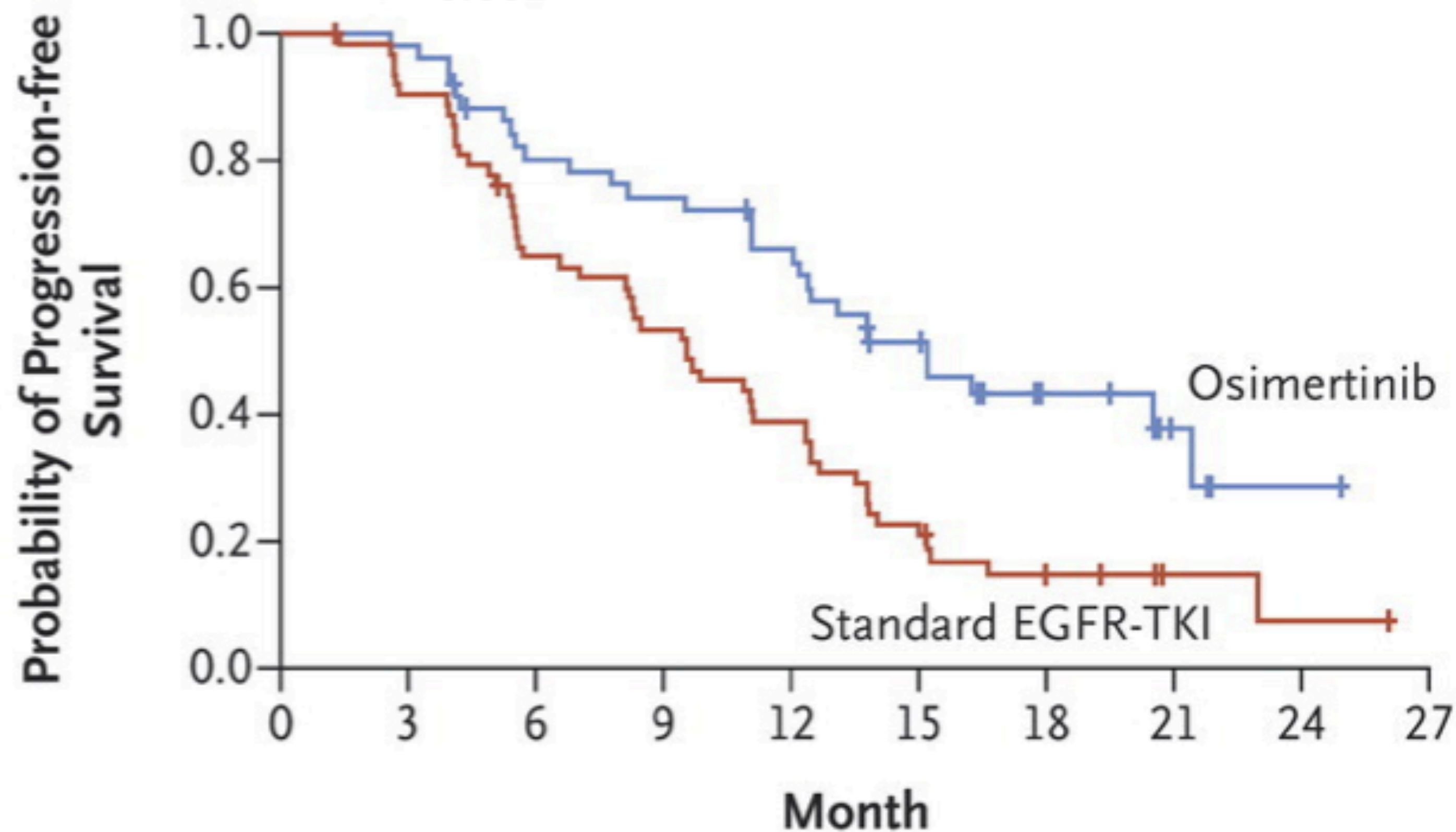


B Progression-free Survival in Patients with CNS Metastases

	No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>
Osimertinib	53	15.2 (12.1–21.4)
Standard EGFR-TKI	63	9.6 (7.0–12.4)

Hazard ratio for disease progression or death,
0.47 (95% CI, 0.30–0.74)

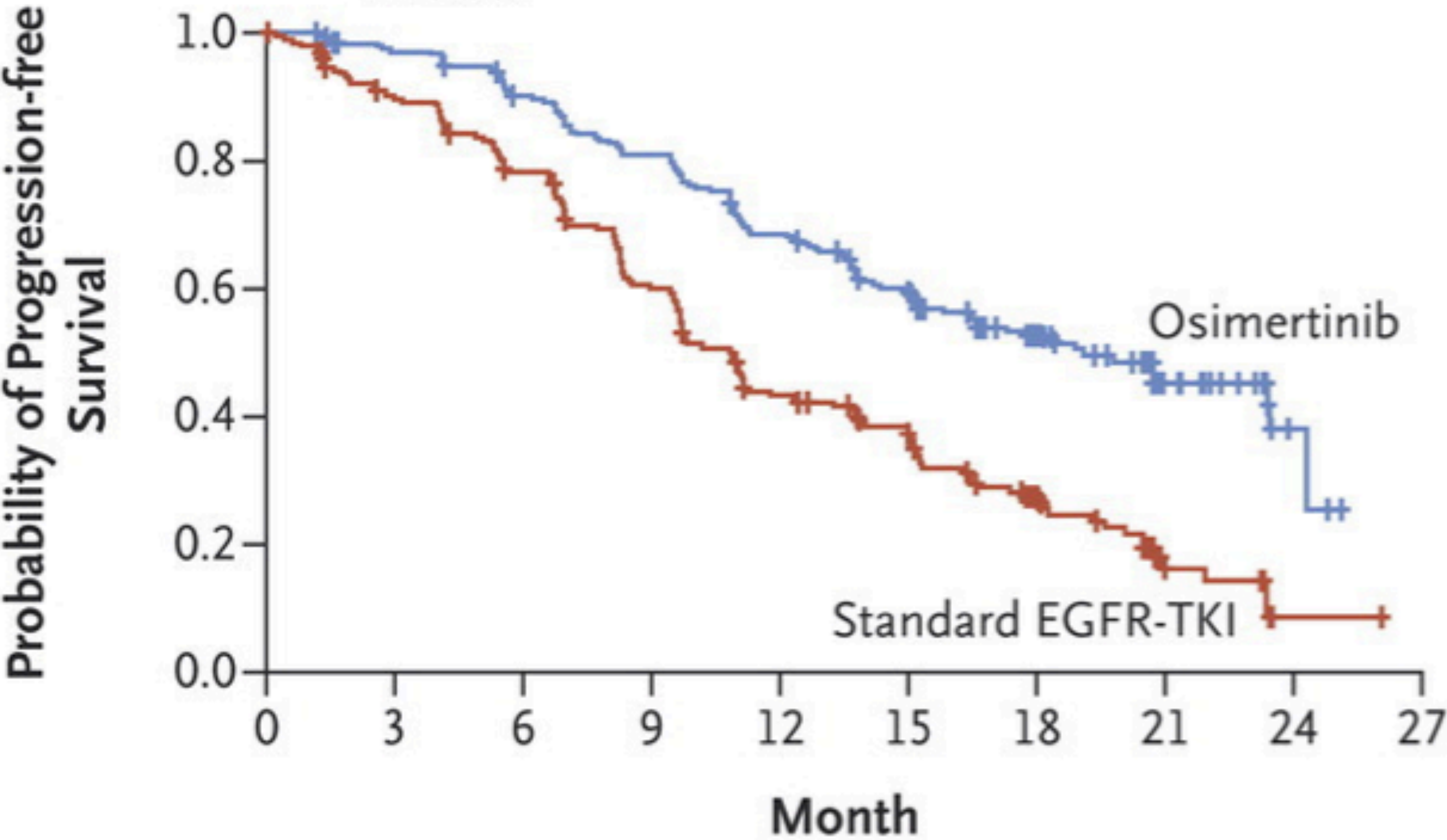
$P < 0.001$



C Progression-free Survival in Patients without CNS Metastases

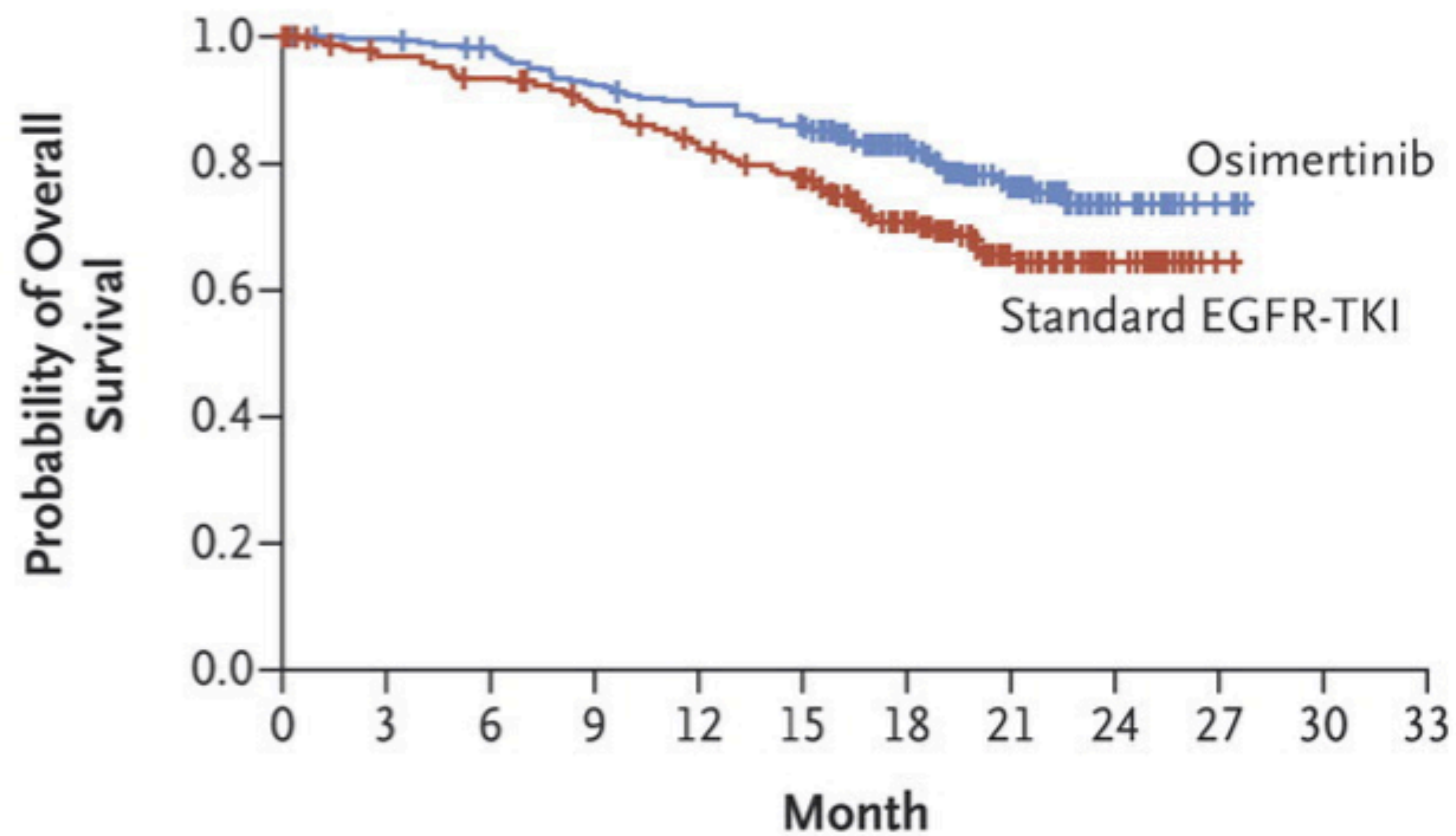
	No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>
Osimertinib	226	19.1 (15.2–23.5)
Standard EGFR-TKI	214	10.9 (9.6–12.3)

Hazard ratio for disease progression or death,
0.46 (95% CI, 0.36–0.59)
 $P < 0.001$



D Overall Survival

	No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>
Osimertinib	279	NC (NC–NC)
Standard EGFR-TKI	277	NC (NC–NC)
Hazard ratio for death, 0.63 (95% CI, 0.45–0.88)		
P=0.007		



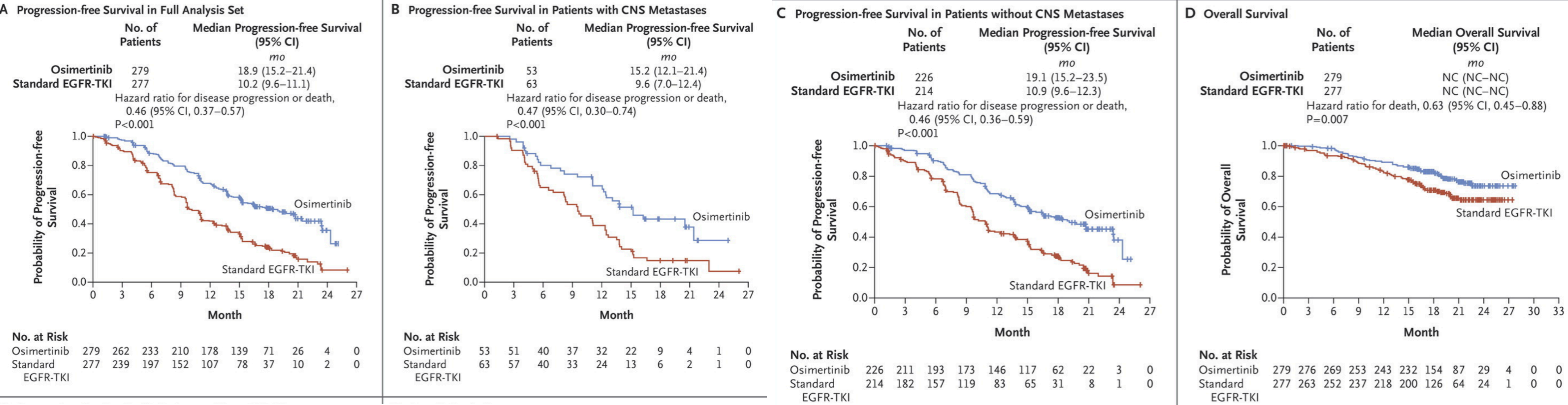
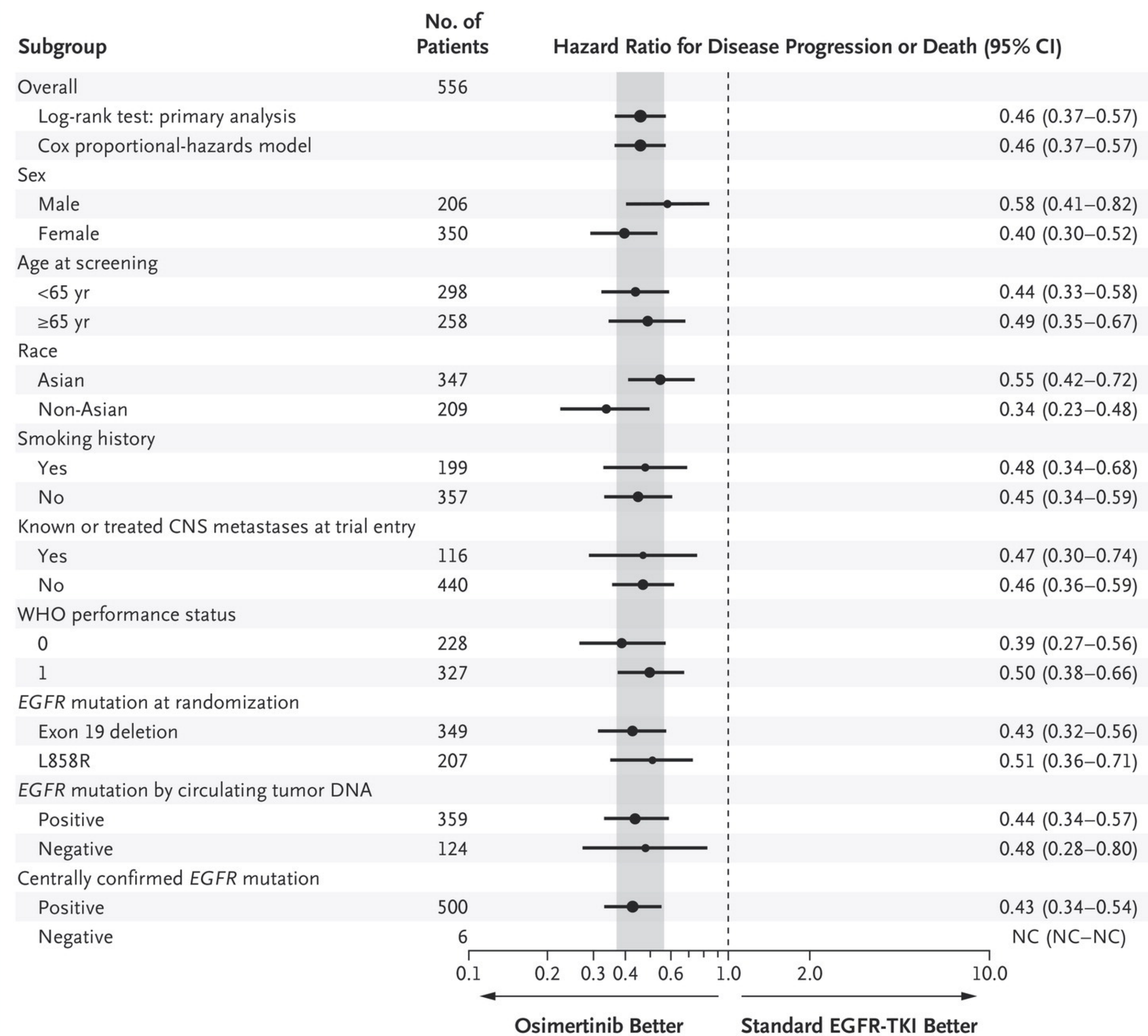


Figure 1. Progression-free Survival and Overall Survival.

Shown are Kaplan–Meier estimates of the duration of progression-free survival in the full analysis set as assessed by investigators (Panel A), in patients with known or treated central nervous system (CNS) metastases at trial entry (Panel B), and in patients without known or treated CNS metastases at trial entry (Panel C). Also shown are Kaplan–Meier estimates of overall survival (Panel D). Censored data are indicated by tick marks. For the analysis of progression-free survival, data for patients who had not had a progression event or had not died at the time of the analysis were censored at the time of their last assessment (according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) that could be evaluated. For the analysis of overall survival, data for any patients who were not known to have died at the time of the analysis were censored at the last recorded date that the patient was known to be alive. CI denotes confidence interval, EGFR-TKI epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, and NC could not be calculated.



- 主要な結果(続き)

患者の15%以上に発生した、治療との因果関係を問わないAE、%	オシメルチニブ (n=279)			SoC (n=277)		
	全てのグレード	グレード3	グレード4	全てのグレード	グレード3	グレード4
下痢	161 (58)	6 (2)	0	159 (57)	6 (2)	0
皮膚乾燥	88 (32)	1 (<1)	0	90 (32)	3 (1)	0
爪囲炎	81 (29)	1 (<1)	0	80 (29)	2 (1)	0
口内炎	80 (29)	1 (<1)	1 (<1)	56 (20)	1 (<1)	0
ざ瘡様皮膚炎	71 (25)	0	0	134 (48)	13 (5)	0
食欲低下	56 (20)	7 (3)	0	51 (18)	5 (2)	0
掻痒	48 (17)	1 (<1)	0	43 (16)	0	0
咳	46 (16)	0	0	42 (15)	1 (<1)	0
便秘	42 (15)	0	0	35 (13)	0	0
AST増加	26 (9)	2 (1)	0	68 (25)	12 (4)	0
ALT増加	18 (6)	1 (<1)	0	75 (27)	21 (8)	4 (1)

LUX Lung7（アファチニブ vs ゲフィチニブ）試験、dacomitinibのARCHER1050（dacomitinib vs ゲフィチニブ）試験と比較した。

2年PFS率がFLAURAのオシメルチニブ35.8%に対して、LUX Lung7のアファチニブ18%、ARCHER1050のdacomitinib30.6%だった。

ARCHER1050では脳転移を有する患者が除外されている（≒より長期生存が期待できる患者に絞られている）ことには留意しなければならない。

他の薬に比べて、押しなべてオシメルチニブが副作用が少なかった。

<FLAURA試験の日本人サブグループ解析> 2017年 日本肺癌学会

FLAURA試験における日本人患者120人を対象としたサブグループ解析では、PFS中央値はオシメルチニブ群で19.1ヶ月（95%信頼区間は12.6ヶ月から23.5ヶ月）、標準治療群（日本人は全てゲフィチニブ）で13.8ヶ月（95%信頼区間は8.3ヶ月から16.6ヶ月）、ハザード比0.61（95%信頼区間：0.38から0.99、 $p=0.0456$ ）とオシメルチニブ群でPFSが有意に延長していた。

奏効割合はオシメルチニブ群が75%、標準治療群が76%（オッズ比：0.98）であった。DOR中央値はオシメルチニブ群18.4ヵ月、標準治療群9.5ヵ月と、オシメルチニブ群で約2倍近く延長している。また、オシメルチニブ群2例で完全奏効（CR）がみられている。OSについては、イベント発現割合がオシメルチニブ群で14%、標準治療群で18%とまだ十分なイベントが発現しておらず、今後の解析が待たれる。

主なグレード 3 以上の有害事象の発現率は、オシメルチニブ群が28%、標準治療群が49%とオシメルチニブ群で低かったが、間質性肺疾患（オシメルチニブ群で12%）およびQT延長（オシメルチニブ群で22%）については、オシメルチニブ群で多く発現している。また全体での結果と比較すると、日本人サブグループで両群の毒性が強い傾向がみられた。