

Tumore del polmone non a piccole cellule: osimertinib dimostra un risultato senza precedenti come terapia adiuvante in pazienti in stadio IB-IIIa positivi alla mutazione di EGFR

Nello studio di Fase III ADAURA, osimertinib ha dimostrato una riduzione dell'80% del rischio di recidiva della malattia o morte nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IB-IIIa positivi alla mutazione di EGFR che erano andati incontro a resezione chirurgica completa con intento curativo

Milano, 1 giugno 2020 - Nello studio di fase III ADAURA osimertinib, come trattamento adiuvante (dopo intervento chirurgico radicale), ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da malattia (DFS) nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio precoce (IB-IIIa) che presentano mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR).

I risultati dello studio sono stati presentati nell'ambito della sessione plenaria dell'American Society of Clinical Oncology ASCO20 Virtual Scientific Program il 31 maggio (abstract #LBA5).

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla DFS nei pazienti con malattia in stadio II e IIIa: osimertinib come trattamento adiuvante (dopo l'intervento chirurgico) ha ridotto il rischio di recidiva o morte dell'83% (sulla base di un hazard ratio [HR] di 0,17; intervallo di confidenza al 95% [CI] 0,12, 0,23; $p < 0,0001$) rispetto al braccio di confronto. I risultati della DFS per la popolazione complessiva di pazienti arruolata nello studio (stadi IB - IIIa), un endpoint secondario chiave, mostrano una riduzione del rischio di recidiva o morte della malattia del 79% (basato su un HR di 0,21; IC al 95% 0,16, 0,28; $p < 0,0001$).

A due anni dall'inizio del trattamento, l'89% dei pazienti trattati con osimertinib è vivo e libero da malattia contro il 53% di quelli trattati con placebo. Risultati coerenti di sopravvivenza libera da malattia sono stati osservati in tutti i sottogruppi analizzati, a prescindere dal fatto che i pazienti avessero fatto o meno chemioterapia adiuvante dopo intervento chirurgico. Il risultato è stato confermato tanto per pazienti asiatici che per i non asiatici.

Il Professor Filippo de Marinis, Direttore della Divisione di Oncologia Toracica all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano e Principal Investigator dello studio per l'Italia ha commentato: *“Una riduzione del rischio di recidiva o morte pari all'80%, in un setting di pazienti in stadio precoce e quindi potenzialmente curativo, è sicuramente un dato senza precedenti e che porterà ad un cambio della pratica clinica. Si tratta di risultati che vedranno inevitabilmente l'affermarsi delle terapie target e, in particolar modo, dell'inibitore di EGFR osimertinib, come terapia standard per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio precoce e positivi alla mutazione di EGFR.”*

*“Il test per la ricerca delle mutazioni di EGFR è raccomandato da tutte le linee guida nazionali e internazionali per i pazienti che si presentano alla diagnosi con un tumore in stadio avanzato - prosegue il **Professor Antonio Marchetti, Ordinario di Anatomia Patologica e Direttore del Centro di Medicina Molecolare e Predittiva dell'Università di Chieti** -. I dati dello studio ADAURA porteranno ad un cambio nell'approccio diagnostico anche per i pazienti che hanno una malattia in stadio precoce e per i quali sarà necessario prevedere, alla luce di quanto presentato nel corso del congresso ASCO, l'implementazione del test per verificare l'eventuale presenza della mutazione, requisito fondamentale per il trattamento target con l'inibitore di EGFR.”*

La Professoressa Silvia Novello, Ordinario di Oncologia Medica al Dipartimento di Oncologia dell'Università di Torino, ha aggiunto: *“Ogni anno in Italia ci sono circa 36 mila nuove diagnosi di tumore del polmone non a piccole cellule. Questi risultati rappresentano un passo in avanti molto importante per tutta la comunità scientifica e aprono nuovi scenari per i pazienti con malattia in stadio precoce e che presentano una mutazione di EGFR. Si prospetta un vero e proprio cambio di paradigma, che vede finalmente l'introduzione della medicina di precisione in un setting in cui l'intento dei trattamenti è la cura.”*

In aprile, il Comitato Indipendente per il Monitoraggio dei Dati (Independent Data Monitoring Committee) aveva raccomandato di aprire il cieco con due anni di anticipo per evidente efficacia del braccio sperimentale. Al momento del cut-off, i dati di sopravvivenza globale (OS) hanno mostrato un andamento a favore del braccio con osimertinib, pur non essendo ancora sufficientemente maturi. Lo studio continuerà a valutare la sopravvivenza globale come endpoint secondario.

Riassunto dei principali risultati

	osimertinib	Placebo
DFS Stadi II-III A (endpoint primario)ⁱ	(n=233)	(n=237)
HR (95% CI)	0,17 (0,12; 0,23)	
p-value	p<0,0001	
DFS % (95% CI)		
Un anno	97% (94%, 99%)	61% (54%, 67%)
Due anni	90% (84%, 93%)	44% (37%, 51%)
Tre anni	80% (68%, 88%)	28% (19%, 38%)
DFS Stadi IB-III A (endpoint secondario)ⁱ	(n=339)	(n=343)
HR (95% CI)	0.21 (0,16; 0,28)	
p-value	p<0,0001	
DFS rates (95% CI)		
Un anno	97% (95%, 99%)	69% (63%, 73%)
Due anni	89% (84%, 92%)	53% (47%, 59%)
Tre anni	79% (69%, 86%)	41% (33%, 49%)

ⁱ The data cut-off date for DFS was 17 January 2020.

La sicurezza e la tollerabilità di osimertinib si sono dimostrate coerenti con quanto emerso in studi precedenti in ambito metastatico. Eventi avversi di grado 3 o superiore si sono verificati nel 10% dei pazienti nel braccio con osimertinib rispetto al 3% nel braccio placebo,

Osimertinib è già disponibile in Italia per il trattamento di prima e seconda linea dei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione di EGFR.

Il dato di ADAURA, insieme agli altri dati presentati da AstraZeneca nell'ambito del Congresso, confermano la leadership di AstraZeneca nel carcinoma polmonare, tanto nella patologia in fase iniziale quanto nello stadio avanzato.

Note per i redattori:

Lo studio ADAURA

ADAURA è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, globale, controllato verso placebo. Lo studio ha coinvolto 682 pazienti con NSCLC EGFRm nel setting adiuvante (stadio IB, II, IIIA) dopo resezione tumorale completa con o senza chemioterapia adiuvante. Nel braccio sperimentale, i pazienti sono stati trattati con osimertinib 80 mg compresse orali una volta al giorno per tre anni o fino alla recidiva della malattia. Il trial continuerà a valutare l'OS come endpoint secondario.

Importante: C'era grande attesa per questo dato: i primi readout di ADAURA erano originariamente previsti per il 2022, ma il comitato indipendente ha deciso di rendere lo studio unblinded per evidente superiorità di osimertinib, come reso pubblico lo scorso aprile

Osimertinib

Osimertinib è un EGFR-TKI di terza generazione irreversibile in grado di agire sia a livello delle mutazioni sensibilizzanti di EGFR sia a livello della mutazione di resistenza T790M; osimertinib ha dimostrato di avere anche una importante attività clinica a livello delle metastasi a carico del sistema nervoso centrale. Osimertinib ha ricevuto l'approvazione in oltre 70 paesi, tra cui Stati Uniti, Giappone e UE (Italia inclusa), per il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC EGFRm e in oltre 80 paesi, tra cui Stati Uniti, Giappone, Cina e UE (Italia inclusa), per il trattamento di seconda linea dei pazienti con NSCLC avanzato positivo per la mutazione T790M di EGFR (Italia inclusa).

Per maggiori informazioni:

AstraZeneca Italia

Ilaria Piuizzi - M: +39 340 9420016 - ilaria.piuizzi@astrazeneca.com

References

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan Worldwide Fact Sheet 2018. Available at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx Accessed: May 2020.
2. LUNgevity Foundation. Types of Lung Cancer. Available at <https://www.lungevity.org/about-lung-cancer/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer> Accessed: May 2020.
3. Sasaki H, *et al.* Prognosis of recurrent non-small cell lung cancer following complete resection. *Onc Letters*. 2014;7;1300-1304.
4. Fink-Neuboeck N, *et al.* Hazards of Recurrence, Second Primary, or Other Tumor at Ten Years After Surgery for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. February 25 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.011>.

5. Szumera-Ciećkiewicz A, *et al.* EGFR Mutation Testing on Cytological and Histological Samples in Non-Small Cell Lung Cancer: a Polish, Single Institution Study and Systematic Review of European Incidence. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6;2800-12.
6. Keedy VL, *et al.* American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Testing for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Considering First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29;2121-27.
7. Ellison G, *et al.* EGFR Mutation Testing in Lung Cancer: a Review of Available Methods and Their Use for Analysis of Tumour Tissue and Cytology Samples. *J Clin Pathol.* 2013;66;79-89.
8. Cross DA, *et al.* AZD9291, an Irreversible EGFR TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1046-1061.
9. Cagle P, *et al.* Lung Cancer Biomarkers: Present Status and Future Developments. *Archives Pathology Lab Med.* 2013;137:1191–1198.
10. Datta D, *et al.* Preoperative Evaluation of Patients Undergoing Lung Resection Surgery. *Chest.* 2003;123: 2096–2103.
11. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol.* 2010;21:196–8.
12. Pakkala, S, *et al.* Personalized Therapy for Lung Cancer: Striking a Moving Target. *JCI Insight.* 2018;3(15):e120858.