

ESMO 2016: durvalumab mostra dati iniziali promettenti per il trattamento del tumore al polmone e del tumore testa collo

I dati iniziali della monoterapia con durvalumab per il trattamento del tumore al polmone non a piccole cellule e del carcinoma testa collo a cellule squamose mostrano percentuali di risposta durevoli e una sopravvivenza globale incoraggiante^{1,2}

I nuovi dati di combinazione e i risultati di concordanza del test per PD-L1 rinforzano l'impegno di AstraZeneca nello sviluppo di trattamenti in grado di rispondere ai bisogni non ancora soddisfatti dei pazienti^{3,4}

11 ottobre 2016 – Al congresso 2016 della European Society for Medical Oncology (ESMO), AstraZeneca e MedImmune, la sua divisione di ricerca e sviluppo biologico globale, hanno annunciato i dati di sicurezza ed efficacia di durvalumab. I risultati provengono da due distinte coorti di pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) o con carcinoma testa collo a cellule squamose (HNSCC)^{1,2}. Al congresso sono stati presentati anche i nuovi dati di uno studio comparativo su quattro test diagnostici per PD-L1 nel carcinoma testa collo a cellule squamose (HNSCC)³.

David Berman, Senior Vice Presidente, direttore della divisione di medicina oncologica innovativa di MedImmune, ha dichiarato: “Al congresso di quest’anno presentiamo dati preliminari incoraggianti per i pazienti con tumore al polmone o per quelli con carcinoma testa e collo. Dai dati sull’efficacia della monoterapia con durvalumab nei pazienti pre-trattati, fino ai risultati dei nostri trial in fase iniziale sulla combinazione con piccole molecole, è chiaro il nostro impegno nella scoperta di trattamenti per i pazienti costretti a convivere con forme tumorali aggressive”.

Durvalumab raggiunge risultati preliminari positivi nel trattamento del tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) e del carcinoma testa collo a cellule squamose (HNSCC)

I risultati di follow-up dello Studio 1108 di Fase I/II sulla monoterapia con durvalumab nei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule in fase avanzata hanno mostrato che i pazienti con neoplasie ad alta espressione di PD-L1* avevano un tasso di risposta obiettiva (ORR) e una sopravvivenza globale (OS) più alti rispetto a quelli dei pazienti con espressione di PD-L1 più bassa o assente¹.

Il tasso di risposta obiettiva (n=287[†]) è stato pari al 25% (intervallo di confidenza (CI) del 95%: 19%-33%) nei pazienti con tumori ad alta espressione di PD-L1 (n=154) rispetto al 6% (CI del 95%: 3%-12%) nei pazienti con carcinomi a bassa espressione di PD-L1 (n=116). La sopravvivenza globale stimata a sei mesi in base alla linea di terapia è riportata nella tabella di seguito:

Linea di terapia	Alta espressione di PD-L1	Bassa espressione di PD-L1
1L (n=58)	80% (CI del 95%: 65% - 89%)	56% (CI del 95%: 20% - 80%)
2L (n=79)	69% (CI del 95%: 54% - 81%)	66% (CI del 95%: 43% - 81%)
≥3L (n=150)	66% (CI del 95%: 52% - 77%)	53% (CI del 95%: 41% - 64%)

[†] Include 17 pazienti con carcinomi con espressione di PD-L1 sconosciuta

*Alta espressione di PD-L1, colorazione ≥ al 25% delle cellule tumorali; bassa espressione di PD-L1, colorazione < al 25% delle cellule tumorali

Per tutti i pazienti di questa coorte, durvalumab ha dimostrato un profilo di sicurezza coerente con l'esperienza precedente¹. Gli eventi avversi (AE) più frequenti correlati a questo trattamento sono stati astenia (17%), diminuzione dell'appetito (9%) e diarrea (9%). Il 5% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi¹.

Nella coorte dello Studio 1108 di pazienti con tumore testa collo a cellule squamose metastatico/recidivante, il tasso di risposta obiettiva è stato dell'11% (CI del 95%: 5%-22%) in tutti i pazienti valutabili (n=62) e del 18% (CI del 95%: 5%-40%) nei pazienti con carcinoma ad alta espressione di PD-L1 (n=22)². Il tasso di sopravvivenza globale a 6 e a 12 mesi² è stato rispettivamente del 62% (CI del 95%: 48%-74%) e del 42% (CI del 95%: 27%-55%) in tutti i pazienti valutabili. Gli eventi avversi (AE) più comuni riportati nel ≥5% dei pazienti sono stati astenia (18%), diarrea e nausea (8% ciascuno), prurito, eruzione cutanea e rash cutaneo maculopapulare (7% ciascuno).⁵ Cinque pazienti (8%) hanno riportato per eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento.⁵

Nuove combinazioni di molecole

Sono stati inoltre presentati i risultati iniziali del trial di Fase Ib/IIa (SCORES), che ha valutato la sicurezza e l'attività di durvalumab in combinazione con AZD9150, inibitore di STAT3, o con AZD5069, antagonista di CXCR2, nei pazienti con neoplasie in stadio avanzato.

I risultati hanno mostrato come le combinazioni di durvalumab con questi due nuovi potenziali farmaci determinino un'attività anti-tumorale incoraggiante⁴. Tra tutti i pazienti che hanno ricevuto durvalumab e AZD9150 (n=11), due soggetti hanno ottenuto una risposta parziale e cinque hanno mostrato una stabilizzazione della malattia⁴. Tra tutti i pazienti che hanno ricevuto AZD5069 (n=20), un soggetto ha ottenuto una risposta completa, due hanno ottenuto una risposta parziale e cinque hanno mostrato una stabilizzazione della malattia⁴. In entrambi i bracci è stata determinata la dose raccomandata per i successivi trials di Fase II⁴.

Gli eventi avversi più comuni tra i pazienti che hanno ricevuto AZD9150 sono stati piastrinopenia (64%), aumento di ALT/AST (46%), nausea (36%) e neutropenia (36%), mentre quelli più comuni tra i pazienti che hanno ricevuto AZD5069 sono stati neutropenia (35%), astenia (25%) e anemia, anoressia, nausea o dolore (tutti al 15%)⁴. È stata registrata una tossicità dose-limitante di grado 3 alla dose di 40 mg/kg di AZD5069 e sono state osservate due tossicità simili alla dose di 80 mg/kg⁴.

La leadership di AstraZeneca nei test per PD-L1

AstraZeneca ha esteso i suoi studi di concordanza per i biomarcatori, verificando le similitudini analitiche di quattro test per PD-L1 già disponibili in commercio³. I risultati, che analizzavano i dati di coerenza su 501 campioni commerciali di tumore testa collo a cellule squamose, hanno dimostrato una complessiva percentuale di concordanza >85% in tre dei test disponibili sul mercato.³ Questi risultati sono coerenti con i dati presentati in precedenza e promuovono la discussione sulle sfide attuali associate all'uso di test multipli per PD-L1³.

NOTE PER I REDATTORI

Durvalumab

Durvalumab è un anticorpo monoclonale umano sperimentale diretto contro il ligando della proteina della morte programmata-1 (PD-L1) ed è sviluppato per attivare il sistema immunitario contro il tumore⁶. Durvalumab blocca l'interazione di PD-L1 con PD-1 e con il legando costimolatore CD80 sui linfociti T, che massimizza la loro attivazione. Inibendo PD-L1, durvalumab aiuta ad aumentare l'attività dei linfociti T contro il tumore per contrastare i suoi tentativi di eludere il sistema immunitario^{6,7}. AstraZeneca sta sviluppando durvalumab come molecola primaria all'interno di combinazioni di farmaci, allo scopo di rinforzare il

sistema immunitario contro il tumore⁸. Nel 2015 durvalumab ha ricevuto la designazione Fast Track per il trattamento di pazienti con tumore testa collo a cellule squamose metastatico PD-L1 positivo⁹. Nel 2016 ha avuto la designazione Breakthrough Therapy dalla Food and Drug Administration per il trattamento dei pazienti con carcinoma uroteliale della vescica PD-L1 positivo metastatico o inoperabile, progredito durante o dopo una terapia standard a base di platino¹⁰.

AstraZeneca in immuno-oncologia

L'immuno-oncologia è un approccio terapeutico ideato per stimolare il sistema immunitario del corpo a distruggere i tumori^{11,12,13}. In AstraZeneca e in MedImmune, la divisione di ricerca e sviluppo biologico, il portfolio in immuno-oncologia è ancorato alle immunoterapie che sono state ideate per superare la soppressione del sistema immunitario verso i tumori¹⁴. Crediamo che le terapie basate sull'immuno-oncologia possano offrire trattamenti potenzialmente in grado di cambiare la vita alla grande maggioranza dei pazienti.

Stiamo realizzando un ampio programma di trials clinici che includono la monoterapia con durvalumab (PD-L1) e le combinazioni di durvalumab con tremelimumab (CTLA-4) in diversi tipi di tumori, in diversi stadi di malattia e in diverse di linee di terapia⁶, utilizzando il biomarcatore PD-L1 come strumento decisionale per definire il potenziale miglior trattamento per ogni paziente. Inoltre, la possibilità di combinare il nostro portfolio in immuno-oncologia con piccole molecole mirate, provenienti da tutta la nostra ricerca oncologica e da quella dei nostri partner, può portare a nuove opzioni di trattamento per numerosi tipi di tumore.

AstraZeneca in Oncologia

Nel settore oncologico, AstraZeneca dispone di un patrimonio profondamente radicato e offre un portafoglio in rapida crescita di nuovi farmaci potenzialmente in grado di trasformare la vita dei pazienti e il futuro dell'Azienda. Con almeno sei farmaci in fase di lancio tra il 2014 e il 2020 ed un'ampia pipeline di piccole molecole e biologici in sviluppo, il nostro obiettivo consiste nel trasformare la Nuova Oncologia in una delle sei Piattaforme di crescita di AstraZeneca, incentrata su tumori di polmoni, ovaie, seno e sui tumori del sangue. Oltre alle nostre risorse primarie, coltiviamo collaborazioni e investimenti innovativi che possono accelerare la realizzazione della nostra strategia, come abbiamo dimostrato con l'investimento effettuato in Acerta Pharma per l'ematologia.

Sfruttando la potenza delle nostre quattro piattaforme scientifiche (immuno-oncologia, determinanti genetici del cancro e della resistenza, risposta al danno del DNA e anticorpi coniugati con farmaci) e sostenendo lo sviluppo delle combinazioni personalizzate, AstraZeneca si pone come obiettivo la ridefinizione del trattamento antitumorale e l'eliminazione, un giorno, del cancro come causa di morte.

MedImmune

MedImmune è la divisione di ricerca e sviluppo biologico globale di AstraZeneca, un'azienda biofarmaceutica globale improntata sull'innovazione, che si concentra sulla scoperta, sullo sviluppo e sulla commercializzazione di piccole molecole e farmaci biologici soggetti a prescrizione. MedImmune è all'avanguardia nella ricerca innovativa ed esplora nuovi percorsi in aree terapeutiche essenziali, come l'oncologia, le malattie respiratorie, infiammatorie e autoimmuni, le malattie cardiovascolari e metaboliche, le infezioni e i vaccini. La sede centrale di MedImmune si trova a Gaithersburg, nel Maryland, uno dei tre centri globali di ricerca e sviluppo di AstraZeneca, mentre le altre sedi si trovano a Cambridge, nel Regno Unito, e a Mountain View, in California. Maggiori informazioni su www.medimmune.com.

AstraZeneca

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale orientata all'innovazione e focalizzata su scala internazionale nella ricerca scientifica, nello sviluppo e nella commercializzazione di

farmaci con obbligo di prescrizione medica per patologie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, infiammatorie, autoimmuni, oncologiche, infezioni e disturbi del sistema nervoso centrale. AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci innovativi sono utilizzati da milioni di pazienti nel mondo. Nel 2015 ha investito in R&S 5,6 miliardi di dollari pari a circa il 23% del proprio fatturato globale.

In Italia ha in corso 83 studi clinici che coinvolgono quasi 850 centri di ricerca e più di 26 mila pazienti.

Maggiori informazioni su: <http://www.astrazeneca.it/>

Pubblico di destinazione

Questo comunicato stampa è stato pubblicato dalla sede centrale di AstraZeneca Corporate a Cambridge, Regno Unito, e ha lo scopo di fornire informazioni sulla nostra attività globale. Siete pregati di tenere in considerazione che le informazioni relative allo stato di approvazione e le etichette dei prodotti approvati potrebbero variare da Paese a Paese e che potrebbe essere stato pubblicato un comunicato stampa specifico per quei Paesi in cui AstraZeneca opera.

Riferimenti bibliografici

¹ Antonia S *et al.* Phase 1/2 study of the safety and clinical activity of durvalumab in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Congresso 2016 European Society for Medical Oncology (poster). Verrà presentato a ottobre 2016.

² Segal NH *et al.* Updated safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort. Congresso 2016 European Society for Medical Oncology. Verrà presentato a ottobre 2016.

³ Ratcliffe MJ *et al.* A comparative study of PD-L1 diagnostic assays in squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Congresso 2016 European Society for Medical Oncology (abstract poster). Verrà presentato a ottobre 2016.

⁴ Hong D *et al.* A Phase 1b Study (SCORES) Assessing Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-tumor Activity of Durvalumab Combined with AZD9150 or AZD5069 in Patients with Advanced Solid Malignancies and SCCHN. Congresso 2016 European Society for Medical Oncology (abstract poster). Verrà presentato a ottobre 2016.

⁵ AstraZeneca. Dati disponibili. Ottobre 2016

⁶ Stewart R *et al.* Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res*; 2015. Pubblicato per la prima volta online il 5 maggio 2015; DOI: 10.1158/2326-6066

⁷ Patel SP and R Kurzrock. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015; 14:847-856. Pubblicato per la prima volta online il 18 febbraio 2015.

⁸ AstraZeneca. H1 2016 Results. 28 luglio 2016. Disponibile su https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/press-releases/2016/H1_2016_Results_announcement.pdf. Ultimo accesso settembre 2016.

⁹ AstraZeneca. AstraZeneca reports top-line result of tremelimumab monotherapy trial in mesothelioma. 29 febbraio 2016. Disponibile su: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/astrazeneca-reports-top-line-result-of-tremelimumab-monotherapy-trial-in-mesothelioma-29022016.html>. Ultimo accesso settembre 2016.

¹⁰ AstraZeneca. Durvalumab granted Breakthrough Therapy Designation by US FDA for treatment of patients with PD-L1 positive urothelial bladder cancer. 17 febbraio 2016. Disponibile su: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/Durvalumab-granted-Breakthrough-Therapy-designation-by-US-FDA-for-treatment-of-patients-with-PD-L1-positive-urothelial-bladder-cancer-17022016.html>. Ultimo accesso settembre 2016.

¹¹ Eggermont E & Finn O. Advances in immuno-oncology. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 8): viii5, 2012. doi: 10.1093/annonc/mds255

¹² Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Annals of Oncology* 23(Supplement 8): viii6-viii9, 2012. doi: 10.1093/annonc/mds256

¹³ Melero I et al. Clinical Development of Immunostimulatory Monoclonal Antibodies and Opportunities for Combination. *Clin Cancer Res* 2013;19:997-1008.

¹⁴ Bograd AJ et al. Immune responses and immunotherapeutic interventions in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Immunol Immunother*. 2011 Nov;60(11):1509-27.