

## **European Lung Cancer Conference 2016: AstraZeneca presenta dati positivi di follow-up su osimertinib nel tumore al polmone**

**I dati di fase I di prima linea relativi a osimertinib hanno mostrato un tasso di risposta oggettiva del 77% e una sopravvivenza libera da progressione pari a 19,3 mesi nei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule positivo alla mutazione EGFR<sup>1</sup>.**

**I risultati aggiornati sui pazienti pre-trattati con tumore al polmone non a piccole cellule positivo alla mutazione T790M dell'EGFR supportano ulteriormente le recenti approvazioni ottenute negli Stati Uniti, nell'Unione Europea e Giappone.**

15 aprile 2016 - In occasione dell'European Lung Cancer Conference (ELCC) 2016 AstraZeneca ha presentato i nuovi dati di fase I con un follow-up più lungo relativi a osimertinib nei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) sottoposti a trattamento di prima e seconda linea. Queste presentazioni supportano ulteriormente l'efficacia e il profilo di sicurezza di osimertinib precedentemente evidenziati dal programma di trial clinici AURA.

I dati di fase I del trial AURA su osimertinib, studiato come trattamento di prima linea in 60 pazienti (coorti combinate con dosi da 80mg e 160mg) affetti da NSCLC avanzato positivo alla mutazione del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) hanno mostrato un tasso di risposta obiettiva (ORR, una misura del restringimento del tumore) pari al 77% (intervallo di confidenza (IC) 95%: 64%-87%) e una sopravvivenza libera da progressione (PFS) pari a 19,3 mesi, con il 55% dei pazienti ancora liberi da progressione dopo 18 mesi (IC 95%: 41%-67%)<sup>1</sup>. La durata mediana di risposta (DoR) è risultata non calcolabile (NC) (IC 95%: da 12,5 mesi a NC) al momento del cut off dei dati, con il 53% dei pazienti che continuava a rispondere alla terapia a 18 mesi (IC 95%: 36%-67%)<sup>1</sup>.

Dei 60 pazienti sottoposti al trattamento di prima linea, cinque avevano un tumore che presentava la mutazione T790M anche al momento della diagnosi (noti come pazienti de novo): tutti e cinque questi pazienti hanno mostrato una risposta duratura<sup>1</sup>. Gli eventi avversi più comuni sono stati eruzione cutanea (78% complessivo; 2% ≥Grado 3), diarrea (73% complessivo; 2% ≥Grado 3), secchezza cutanea (58% complessivo; 0≥Grado 3) e paronichia (50% complessivo; 3% ≥Grado 3). Tutti gli eventi di Grado 3 o superiore in queste categorie si sono verificati con la dose di 160mg<sup>1</sup>.

Klaus Edvardsen, Vice Presidente Clinical Oncology e Interim Head of Oncology presso il Global Medicines Development di AstraZeneca, ha affermato: "In uno studio di Fase I con osimertinib come terapia di prima linea nel tumore al polmone non a piccole cellule positivo alla mutazione dell'EGFR, stiamo osservando risposte di lunga durata. In molti casi, la risposta al trattamento continua per almeno 18 mesi, anche in un piccolo gruppo di pazienti con mutazione T790M rilevabile alla diagnosi. Il trial di fase III FLAURA, attualmente in corso, caratterizzerà ulteriormente il potenziale di osimertinib 80mg nel setting EGFRm di prima linea."

I risultati combinati aggiornati dei trial di Fase II AURA su 411 pazienti pre-trattati con tumore non a piccole cellule positivo alla mutazione T790M dell'EGFR trattati con osimertinib 80mg hanno mostrato una PFS mediana di 11 mesi (IC 95%: 9,6-12,4 mesi), un ORR del 66% (IC 95%: 61%-71%) e una durata mediana di risposta di 12,5 mesi (IC 95%: da 11,1 mesi a NC)<sup>2</sup>. I dati relativi agli eventi avversi per il trattamento combinato derivati dai trial di Fase II

## Comunicato stampa

---

AURA includono eruzione cutanea (41% complessivo; <1% ≥Grado 3), diarrea (38% complessivo; <1% ≥Grado 3), secchezza cutanea (30% complessivo; 0% ≥Grado 3) e paronichia (29% complessivo; 0% ≥Grado 3). L'interstiziopatia polmonare è stata osservata in 12 pazienti (3% complessivo; 2% ≥Grado 3), l'iperglicemia in 1 paziente (<1% complessivo; 0 ≥Grado 3) e il prolungamento dell'intervallo QT in 14 pazienti (3% complessivo; 1% ≥Grado 3)<sup>2</sup>.

Osimertinib ha ricevuto recentemente l'approvazione accelerata come primo trattamento indicato per i pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule metastatico positivo per la mutazione T790M dell'EGFR negli Stati Uniti<sup>3</sup>, nell'Unione Europea<sup>4</sup> e in Giappone<sup>5</sup>. Il trial di conferma di fase III attualmente in corso, AURA3, sta valutando l'efficacia e la sicurezza di osimertinib rispetto alla doppietta chemioterapica contenente platino nei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule positivo alla mutazione T790M dell'EGFR, localmente avanzato o metastatico, che hanno registrato progressi in seguito a una terapia iniziale con un TKI dell'EGFR<sup>6</sup>.

AstraZeneca sta inoltre conducendo studi nel setting adiuvante di prima linea con EGFRm localmente avanzato/metastatico<sup>7,8</sup>, nei pazienti con o senza metastasi cerebrali<sup>9</sup>, con localizzazione leptomeningea e in combinazione con altri farmaci<sup>10,11</sup>.

### **NOTE PER I REDATTORI**

#### **Tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC)**

Il tumore al polmone è la principale causa di morte per tumore negli uomini e nelle donne, e provoca circa un terzo di tutte le morti oncologiche, superando il tumore al seno, della prostata e del colon-retto sommati tra loro<sup>12</sup>. I pazienti affetti dalla forma di tumore al polmone non a piccole cellule EGFRm, che si verifica nel 10-15% dei pazienti affetti da NSCLC in Europa<sup>13</sup> e nel 30-40% dei pazienti affetti da NSCLC in Asia<sup>14</sup>, sono particolarmente sensibili al trattamento con i TKI dell'EGFR attualmente disponibili, in grado di bloccare le vie di trasduzione del segnale cellulare che favoriscono la crescita delle cellule tumorali<sup>15</sup>. Questi pazienti sviluppano tuttavia quasi sempre una resistenza alla terapia, con conseguente progressione della malattia<sup>16</sup>. In più della metà dei pazienti trattati con TKI dell'EGFR approvati, come gefitinib e erlotinib, questa resistenza è provocata da una mutazione secondaria detta T790M<sup>16</sup>.

#### **Osimertinib**

Osimertinib, in compresse da 80mg da assumere una volta al giorno, è il primo farmaco indicato per il trattamento dei pazienti adulti con tumore al polmone non a piccole cellule metastatico positivo per la mutazione T790M dell'EGFR<sup>3,4,5</sup>.

Studi *in vitro* non-clinici hanno dimostrato che osimertinib ha una forte attività inibitoria nei confronti della fosforilazione dell'EGFR mutante in tutte le linee cellulari clinicamente rilevanti dell'NSCLC mutante EGFR e T790M con un'attività significativamente inferiore rispetto all'EGFR nelle linee cellulari wild-type<sup>17</sup>.

Osimertinib viene confrontato con la doppietta chemioterapica contenente platino nello studio clinico di conferma di fase III AURA3 nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo per la mutazione T790M del EGFR<sup>6</sup>. Inoltre è oggetto di studio nei setting adiuvante e metastatico di prima linea<sup>7,8</sup>, anche in pazienti con e senza metastasi cerebrali<sup>9</sup>, con localizzazione leptomeningea, e in combinazione con altri farmaci<sup>10,11</sup>.

#### **AstraZeneca in campo oncologico**

# Comunicato stampa

---

AstraZeneca ha una tradizione ben radicata nel campo dell'oncologia e offre una gamma in rapida crescita di nuovi medicinali che hanno il potenziale di trasformare le vite dei pazienti e il futuro dell'azienda. Con almeno 6 nuovi medicinali pronti al lancio tra il 2014 e il 2020 e un'ampia linea di piccole molecole e farmaci biologici in via di sviluppo, siamo impegnati a portare avanti New Oncology, una delle sei piattaforme di crescita di AstraZeneca, mirata alle forme tumorali che colpiscono polmoni, ovaie, seno e 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 (ematologia).

Sfruttando le risorse di quattro piattaforme scientifiche (immuno-oncologia, i fattori genetici di cancro e resistenza, riparazione dei danni al DNA e coniugati farmaco-anticorpo) e sostenendo lo sviluppo di combinazioni personalizzate, la vision AstraZeneca mira a ridefinire il trattamento del cancro e a eliminare in futuro il cancro come causa di morte.

## 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 87 studi clinici che coinvolgono quasi 600 centri di ricerca e più di 18 mila pazienti.

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

## **CONTATTI PER LA STAMPA**

### **AstraZeneca**

Gianluca Sacchetti - 02 9801 4560 - [gianluca.sacchetti@astrazeneca.com](mailto:gianluca.sacchetti@astrazeneca.com)

### **Edelman Healthcare**

Antonello Chieca - 348 3001214 - [antonello.chieca@edelman.com](mailto:antonello.chieca@edelman.com)

Elena Mauro - 337 1076469 - [elena.mauro@edelman.com](mailto:elena.mauro@edelman.com)

<sup>1</sup> Ramalingam SS, *et al.* Osimertinib (AZD9291) as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced NSCLC: updated efficacy and safety results from two Phase I expansion cohorts. Abstract LBA1\_PR [Presentazione orale]. Presentato alla European Lung Cancer Conference, 13-16 aprile 2016, Ginevra, Svizzera.

<sup>2</sup> Yang JCH, *et al.* Osimertinib (AZD9291) in pre-treated patients with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase I and pooled Phase II results. Abstract LBA2\_PR [Presentazione orale]. Presentato alla European Lung Cancer Conference, 13-16 aprile 2016, Ginevra, Svizzera.

<sup>3</sup> AstraZeneca PLC. TAGRISSO™ (AZD9291) approved by the US FDA for patients with EGFR T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer. Pubblicato il 13 novembre 2015. Disponibile su: <https://www.astrazeneca.com/our-company/media-centre/press-releases/2015/TAGRISSO-AZD9291-approved-by-the-US-FDA-for-patients-with-EGFR-T790M-mutation-positive-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-13112015.html>. Consultato nell'aprile del 2016.

<sup>4</sup> AstraZeneca PLC. TAGRISSO™ (osimertinib) approved in EU as first-in-class treatment for patients with EGFR T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer. Pubblicato il 3 febbraio 2016. Disponibile su: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/tagrisso-osimertinib-approved-in-eu-as-first-in-class-treatment-for-lung-cancer-03022016.html>. Consultato nell'aprile del 2016.

<sup>5</sup> AstraZeneca PLC. Tagrisso™ (osimertinib) approved in Japan for patients with EGFR T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer. Pubblicato il 29 marzo 2016. Disponibile su: <https://www.astrazeneca.com/media->

# Comunicato stampa

---

[centre/press-releases/2016/tagrisso-approved-in-japan-for-patients-with-egfr-t790m-mutation-positive-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-29032016.html](http://centre/press-releases/2016/tagrisso-approved-in-japan-for-patients-with-egfr-t790m-mutation-positive-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-29032016.html). Consultato nell'aprile del 2016.

<sup>6</sup> National Institutes of Health. AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (AURA3). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151981?term=AURA3&rank=1>. Consultato nell'aprile del 2016.

<sup>7</sup> National Institutes of Health. AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). Disponibile su: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511106?term=AZD9291+Versus+Placebo+in+Patients&rank=1>. Consultato nell'aprile del 2016.

<sup>8</sup> National Institutes of Health. AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA). Disponibile su <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02296125?term=FLAURA&rank=1>. Consultato nell'aprile del 2016.

<sup>9</sup> National Institutes of Health. Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (BLOOM). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228369?term=AZD9291+brain+met&rank=1>. Consultato nell'aprile del 2016.

<sup>10</sup> National Institutes of Health. Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours (CAURAL). Disponibile su <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454933?term=CAURAL&rank=1>. Consultato nell'aprile del 2016.

<sup>11</sup> National Institutes of Health. AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143466?term=azd9291&rank=1>. Consultato nell'aprile del 2016.

<sup>12</sup> GLOBOCAN (2012). Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponibile su: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Consultato nell'aprile del 2016.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Langer CJ, *et al.* Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Is Afatinib Better or Simply Newer? *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(27):3303-3305

<sup>16</sup> Yu HA, *et al.* Analysis of Tumour Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancer. *Clin Cancer Research*:2013;19(8):2240-2246

<sup>17</sup> Cross DAE, *et al.* AZD9291, an Irreversible EGFR TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2014;4:1046-61.