

## **ASCO 2016 - Osimertinib mostra attività clinica nei pazienti con localizzazione leptomeningea del tumore al polmone**

**I dati su osimertinib presentati ad ASCO 2016 mostrano un miglioramento della funzione neurologica nei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule positivo alla mutazione e con malattia leptomeningea.**

**Gli ultimi risultati rafforzano la dimostrazione pre-clinica che osimertinib attraversa la barriera ematoencefalica.**

07/06/2016 - AstraZeneca ha annunciato i dati clinici e di sicurezza di osimertinib per il trattamento dei pazienti con malattia leptomeningea (LM), una complicanza del tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) positivo alla mutazione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR)<sup>1</sup>, in cui le cellule tumorali si diffondono nel fluido cerebrospinale (CSF). La LM è una patologia devastante associata al tumore polmonare in stadio avanzato.

I risultati aggiornati di BLOOM, un trial di Fase I, presentati al Congresso Annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), hanno mostrato che, indipendentemente dallo stato della mutazione T790M dei pazienti, osimertinib induce un cambiamento nell'intensità del segnale della RMN, indice di una riduzione delle lesioni nel sistema nervoso centrale (CNS)<sup>1</sup>.

I dati provenienti da 21 pazienti trattati con osimertinib 160 mg, somministrato una volta al giorno, hanno mostrato un miglioramento radiologico delle lesioni leptomeningee su 7 pazienti, un miglioramento della funzione neurologica su 5 pazienti e una *clearance* delle cellule cancerogene dal fluido cerebrospinale (CSF) a due visite consecutive su 2 pazienti<sup>1</sup>. Nessuno dei 21 pazienti trattati con osimertinib ha ricevuto contestualmente radioterapia o chemioterapia intratecale. Quindici pazienti erano in trattamento alla data di cut-off (10 marzo 2016), 7 dei quali hanno ricevuto il trattamento per più di 9 mesi<sup>1</sup>.

Ulteriori dati dello studio BLOOM hanno mostrato che osimertinib è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Fino al nono ciclo, il giorno 1 del trattamento è stato eseguito un prelievo di CSF, ed è stata osservata una riduzione superiore al 50% del livello di mutazione dell'EGFR nel fluido cerebrospinale (CSF) in 6 pazienti su 9 e una prolungata riduzione in 5 pazienti. Questi risultati supportano i dati pre-clinici riportati precedentemente, dimostrando che osimertinib attraversa la barriera emato-encefalica<sup>2</sup>.

James CH Yang, dall'Ospedale Universitario Nazionale di Taiwan e dal National Taiwan University Cancer Center, ha dichiarato: "La malattia leptomeningea comporta una prognosi devastante, per questo la sicurezza, la tollerabilità e il profilo di attività osservati in osimertinib sono incoraggianti. Durante lo studio BLOOM abbiamo assistito a una riduzione delle lesioni nel sistema nervoso centrale dei pazienti con malattia leptomeningea, accompagnata da un miglioramento neurologico. Questi dati comprovano i precedenti risultati di osimertinib in studi preclinici e clinici e mostrano il suo potenziale nella cura di pazienti difficili da trattare con metastasi nel sistema nervoso centrale".

Nella malattia leptomeningea, le cellule tumorali si diffondono alle membrane che circondano il cervello e il midollo spinale. Questa malattia è attualmente trattata con chemioterapia sistemica o intratecale, radioterapia cerebrale totale o inibitori tirosinchinasici dell'EGFR (TKI), con una sopravvivenza mediana complessiva di 4,5-11 mesi<sup>3,4</sup>. Nonostante ciò, la maggior parte degli inibitori tirosinchinasici dell'EGFR attualmente disponibili ha una capacità limitata di attraversare la barriera emato-encefalica per trattare in modo efficace o prevenire le metastasi cerebrali<sup>5-7</sup>.

## Comunicato stampa

---

Osimertinib 160 mg è stato associato a un profilo di tollerabilità gestibile per periodi di trattamento fino a 11 mesi di durata. Gli eventi avversi più comuni riportati dai pazienti sono stati diarrea (58% complessivo; 5%  $\geq$  grado 3), nausea (48% complessivo, 0%  $\geq$  grado 3) ed eruzioni cutanee (43% complessivo, 0%  $\geq$  grado 3). Non sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale, iperglicemia o prolungamento dell'intervallo QT.

Osimertinib ha recentemente ricevuto, negli Stati Uniti, in Unione Europea, Giappone e Israele, l'approvazione accelerata come primo trattamento indicato per pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule metastatico/localmente avanzato positivo alla mutazione di EGFR T790M. Osimertinib è stato approvato anche in Sud Corea per la stessa indicazione.

AstraZeneca è impegnata a esplorare l'intero potenziale di osimertinib nei pazienti con tumore al polmone, inclusi nei setting adiuvante e di prima linea terapeutica in EGFRm localmente avanzato/metastatico nei pazienti con e senza metastasi cerebrali e in quelli con malattia leptomeningea<sup>8</sup>.

### NOTE PER I REDATTORI

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

Il tumore al polmone è la causa principale di morte per tumore sia per gli uomini, sia per le donne, rappresentando circa un terzo di tutti i decessi per tumore e più di quelli per tumore al seno, alla prostata e al colon-retto insieme<sup>9</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>10</sup> e nel 30-40% dei pazienti affetti da NSCLC in Asia<sup>11</sup>, sono particolarmente sensibili al trattamento attualmente disponibile con EGFR-TKI, che blocca le cellule in grado di segnalare i percorsi che guidano la crescita delle cellule tumorali<sup>12</sup>. Nonostante questo, i tumori sviluppano quasi sempre una resistenza al trattamento, portando a un avanzamento della malattia<sup>13</sup>. In circa due terzi dei pazienti trattati con EGFR-TKI approvate, come gefitinib ed erlotinib, questa resistenza è causata dalla mutazione secondaria T790M<sup>13</sup>.

#### **Malattia leptomeningea**

Nella malattia leptomeningea, le cellule tumorali si diffondono alle membrane che circondano il cervello e il midollo spinale. Si tratta di una complicanza che colpisce il 3-5% dei pazienti con NSCLC<sup>14</sup> e il 9% di quelli con NSCLC positivo alla mutazione dell'EGFR<sup>15</sup>. Il trattamento rappresenta una sfida a causa della bassa penetrazione della barriera emato-encefalica da parte della maggior parte delle terapie con EGFR-TKI, rendendo difficile per i farmaci raggiungere il cervello e il midollo spinale<sup>5-7</sup>. La sopravvivenza mediana nei pazienti con EGFRm NSCLC e malattia leptomeningea varia da 4,5 a 11 mesi<sup>3-4</sup>. In una recente analisi retrospettiva "real world" di pazienti con NSCLC positivo alla mutazione dell'EGFR trattati con EGFR-TKI, la sopravvivenza complessiva era di circa 30 mesi<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. 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>18</sup>. Inoltre è oggetto di studio nei setting adiuvante e metastatico di prima linea<sup>19,20</sup>, anche nei pazienti con e senza metastasi cerebrali, nella malattia leptomeningea<sup>8</sup>, e in combinazione con altri farmaci<sup>21</sup>.

# Comunicato stampa

---

## AstraZeneca in oncologia

Nel settore oncologico AstraZeneca dispone di un patrimonio profondamente radicato e offre un portfolio in rapida crescita di nuovi farmaci potenzialmente in grado di trasformare la vita dei pazienti e il futuro della Società. Con almeno 6 nuovi 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 a polmoni, ovaie, seno e sangue. Oltre alle nostre competenze essenziali, ci impegniamo attivamente nella creazione di partnership innovative e investimenti che accelerano l'implementazione della nostra strategia, come dimostrato dal nostro investimento in Acerta Pharma nel settore dell'ematologia.

Sfruttando la potenza delle nostre quattro piattaforme scientifiche (immuno-oncologia, motori genetici del cancro e resistenza, riparazione dei danni del DNA e coniugati anticorpi) e sostenendo lo sviluppo delle combinazioni personali, AstraZeneca si pone come obiettivo la ridefinizione del trattamento antitumorale e l'eliminazione, un giorno, del 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/>

## Riferimenti bibliografici

<sup>1</sup> Yang JCH, *et al.* Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from BLOOM, a Phase I study. Abstract 9002 [Presentazione Orale]. Presentato all'incontro annuale dell'American Society of Clinical Oncology, 3-7 giugno 2016, Chicago, USA

<sup>2</sup> Ballard P, *et al.* Preclinical activity of AZD9291 in EGFR-mutant NSCLC brain metastases. Presentato al World Congress on Lung Cancer, 6-9 settembre 2015. Denver, Colorado, USA.

<sup>3</sup> Liao BC *et al.* Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Leptomeningeal Carcinomatosis. *J Thorac Oncol.* Dic 2015;10(12):1754-61

<sup>4</sup> Umemura S *et al.* Clinical outcome in patients with leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer.* Luglio 2012;77(1):134-9.

<sup>5</sup> Relazione di valutazione per Giotrif del CHMP della European Medicines Agency. 2013

<sup>6</sup> De Vries NA *et al.* Restricted brain penetration of the tyrosine kinase inhibitor erlotinib due to the drug transporters P-gp and BCRP. *Invest New Drugs.* Aprile 2012;30(2):443-9.

<sup>7</sup> Zhao J *et al.* Cerebrospinal fluid concentrations of gefitinib in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer.* 2013 Mar;14(2):188-93.

<sup>8</sup> National Institutes of Health (Istituti Nazionali di Sanità). 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 in maggio 2016.

<sup>9</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 in maggio 2016.

<sup>10</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.

## Comunicato stampa

---

- <sup>11</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>12</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>13</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>14</sup> Chamberlain MC *et al.* Carcinoma meningitis secondary to non-small cell lung cancer: combined modality therapy. *Arch Neurol.* Apr 1998;55(4):506-12.
- <sup>15</sup> Kuiper JL *et al.* Treatment and survival of patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer and leptomeningeal metastasis: A retrospective cohort analysis. *Lung Cancer.* Sett 2015;89(3):255-61.
- <sup>16</sup> Inoue A *et al.* Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2016 Mar 13. pii: hyw014. [ePub prima della stampa]
- <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
- <sup>18</sup> National Institutes of Health (Istituti Nazionali di Sanità). 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 in maggio 2016.
- <sup>19</sup> National Institutes of Health (Istituti Nazionali di Sanità). AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa 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 in maggio 2016.
- <sup>20</sup> National Institutes of Health (Istituti Nazionali di Sanità). 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 in maggio 2016.
- <sup>21</sup> National Institutes of Health (Istituti Nazionali di Sanità). AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143466?term=azd9291&rank=1>. Consultato in maggio 2016.

### **CONTATTI PER LA STAMPA**

#### **AstraZeneca Italia**

Gianluca Sacchetti - 02 9801.4560 - [gianluca.sacchetti@astrazeneca.com](mailto:gianluca.sacchetti@astrazeneca.com)

#### **Edelman Healthcare**

Antonello Chieca - 02 63116.209 - 348 3001214 - [antonello.chieca@edelman.com](mailto:antonello.chieca@edelman.com)

Elena Mauro - 02 63116.298 – 337 1076469 - [elena.mauro@edelman.com](mailto:elena.mauro@edelman.com)