

ASTRAZENECA PRESENTA I DATI DI OSIMERTINIB NEI PAZIENTI CON TUMORE AL POLMONE POSITIVO ALLA MUTAZIONE T790M DELL'EGFR E METASTASI AL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Nello studio AURA3, osimertinib ha dimostrato un intervallo di tempo senza peggioramento della malattia o morte più lungo rispetto alla doppietta di chemioterapia nei pazienti con metastasi al Sistema Nervoso Centrale rispetto alla chemioterapia (11.7 vs 5.6 mesi)

Questi dati suggeriscono l'importanza di presidiare l'evoluzione e la precoce diagnosi della mutazione T790m per permettere un precoce impiego di osimertinib quale terapia più efficace

Milano, 12-06-2017 - Durante il meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), tenutosi a Chicago il 2-6 giugno, AstraZeneca ha presentato ulteriori evidenze relative a osimertinib, il nuovo standard di cura per i pazienti adulti con tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) positivo alla mutazione T790M del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), localmente avanzato o metastatico. I dati dimostrano l'efficacia del farmaco nei pazienti con una progressione delle metastasi al Sistema Nervoso Centrale (CNS).¹ Nei pazienti con NSCLC avanzato con mutazione dell'EGFR, circa il 25 % dei pazienti presenta metastasi cerebrali, fino ad arrivare a un 40% dei pazienti durante il trattamento.^{2,3}

I risultati presentati confermano i dati clinici e preclinici che avevano già dimostrato la capacità di osimertinib di penetrare la barriera emato-encefalica.^{4,5}

Secondo un'ulteriore analisi dello studio di Fase III **AURA3**, osimertinib ha dimostrato un intervallo di tempo senza peggioramento della malattia o morte più lungo rispetto alla doppietta di chemioterapia standard a base di platino nei pazienti con NSCLC positivo alla mutazione T790M dell'EGFR (11.7 vs 5.6 mesi; HR 0.32; 95% confidence interval [CI] 0.15, 0.69; p=0.004).¹ Tra i pazienti valutabili per la risposta il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato del 70% (95% CI 51, 85) con osimertinib e del 31% (95% CI 11, 59) con chemioterapia (odds ratio [OR], 5.13; 95% CI 1.44, 20.64; p=0.015). Nel trial AURA3, il profilo di tossicità (AE) per osimertinib e per la chemioterapia è coerente con i precedenti studi.¹

La Dott.ssa Marina Chiara Garassino dell'Unità di Oncologia Toracica, Dipartimento di Oncologia Medica, della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ha dichiarato: "Le metastasi cerebrali insorgono in un'elevata percentuale di pazienti affetti da tumore del polmone metastatico e rappresentano un momento critico della cura paziente. Da AURA3 emerge che osimertinib è attivo, non solo per il loro trattamento, ma ne ritarda anche la loro comparsa rispetto alla chemioterapia. Alla luce di questi dati, è importante che l'oncologo sorvegli ad ogni rivalutazione l'eventuale insorgenza di metastasi cerebrali e della mutazione T790M in modo da essere tempestivo nell'offrire al paziente il suo miglior trattamento"

Comunicato stampa

Sean Bohan, Vice Presidente Esecutivo, Global Medicines Development e Chief Medical Officer di AstraZeneca, ha dichiarato: “La capacità di osimertinib di penetrare la barriera emato-encefalica è stato riconosciuto ad uno stadio precoce di sviluppo, ed è gratificante vedere che questi risultati si siano trasformati in una sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con metastasi al Sistema Nervoso Centrale nello studio AURA3 e in risposte per i pazienti con metastasi leptomeningee nello studio BLOOM.”

NOTE PER I REDATTORI

Informazioni sul carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Il carcinoma polmonare è la causa principale di morte per tumore sia per gli uomini che per le donne e rappresenta circa un terzo di tutti i decessi per tumore e più di quelli per tumore al seno, alla prostata e al colon-retto insieme.⁶ I pazienti con NSCLC con mutazione dell'EGFR, presente nel 10-15% di pazienti con NSCLC in Europa^{7,8} e negli Stati Uniti e nel 30-40% di pazienti con NSCLC in Asia,⁹ sono particolarmente sensibili al trattamento attualmente disponibile con EGFR-TKI, che blocca i meccanismi di trasduzione del segnale che guidano la crescita delle cellule tumorali.¹⁰ Nonostante questo, i tumori sviluppano quasi sempre una resistenza al trattamento, portando a una progressione della malattia.¹¹ Circa la metà dei pazienti trattati con EGFR-TKI approvati, come gefitinib, erlotinib e afatinib, sviluppa una resistenza al trattamento a causa dalla mutazione secondaria T790M dell'EGFR.^{11,12}

Informazioni su osimertinib

Osimertinib in compresse da 40 mg e 80 mg da assumere una volta al giorno è stato approvato in oltre 50 Paesi, tra cui Stati Uniti, Europa, Giappone e Cina, per pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato positivo alla mutazione T790M dell'EGFR. L'idoneità al trattamento con osimertinib dipende dalla conferma che la mutazione T790M dell'EGFR sia presente nel tumore.

Osimertinib è un inibitore irreversibile di terza generazione dell'EGFR studiato per inibire sia le mutazioni sensibilizzanti dell'EGFR che la mutazione di T790M e agire contro le metastasi a livello del Sistema Nervoso Centrale (CNS).¹³ Osimertinib è inoltre attualmente oggetto di studio nel setting adiuvante e metastatico di prima linea, anche in pazienti con metastasi cerebrali e leptomeningee e in combinazione con altri trattamenti.¹⁴⁻¹⁸

Informazioni sullo studio AURA3

Lo studio **AURA3** ha messo a confronto il profilo di efficacia e di sicurezza di osimertinib 80mg una volta al giorno rispetto alla doppietta chemioterapica standard a base di platino in 419 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo alla mutazione T790 dell'EGFR che hanno avuto una progressione della malattia prima o dopo il trattamento con EGFR-TKI.¹⁸ Lo studio è stato condotto in oltre 130 paesi in tutto il mondo, inclusi Stati Uniti, Canada, Europa, Cina, Giappone, Korea, Taiwan e Australia.

L'endpoint primario del trial è stata la sopravvivenza libera da progressione (PFS), gli endpoint secondari hanno valutato sopravvivenza globale, il tasso di risposta obiettiva, durata della risposta, tasso di controllo di malattia, sicurezza e ha misurato la qualità della vita in relazione alla salute (HRQoL).¹⁶

Comunicato stampa

Informazioni sulle metastasi al Sistema Nervoso Centrale

Le metastasi cerebrali (BM) parenchimali e quelle leptomeningee sono forme diverse di metastasi al Sistema Nervoso Centrale con una prognosi particolarmente infausta.^{19,20} La compromissione delle condizioni cliniche che può verificarsi in questi pazienti è difficile da trattare. Le metastasi cerebrali sono comuni nel tumore avanzato.^{18,20} Le metastasi leptomeningee sono più rare e si sviluppano quando le cellule tumorali diffondono alle meningi che circondano il cervello e la spina dorsale.^{22,23,24}

Informazioni su AstraZeneca nel carcinoma polmonare

AstraZeneca ha sviluppato, per prima, biomarker per il trattamento del carcinoma polmonare mirati alle mutazioni molecolari presenti nelle cellule tumorali. AstraZeneca è fortemente impegnata nel trasformare le proprie azioni in risultati per i pazienti con carcinoma polmonare, che attualmente hanno scarse opzioni di trattamento.

Informazioni su AstraZeneca in Oncologia

AstraZeneca ha una tradizione ben radicata nel campo dell'oncologia e offre un portafoglio in crescita di nuovi medicinali che hanno il potenziale di trasformare le vite dei pazienti. 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, incentrata su tumore di polmone, ovaio, mammella e sangue.

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 etici innovativi, utilizzati da milioni di pazienti nel mondo per patologie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, infiammatorie, autoimmuni e oncologiche. Nel 2015 ha investito in R&S 5,6 miliardi di dollari pari a circa il 23% del proprio fatturato globale. In Italia AZ ha in corso 91 studi clinici che coinvolgono oltre 800 centri di ricerca e oltre 19 mila pazienti (dato a dic 2016). Maggiori informazioni su: <http://www.astrazeneca.it>

CONTATTI STAMPA

AstraZeneca Italia – Ilaria PiuZZi T: +39 340 9420016 ilaria.piuZZi@astrazeneca.com
APCO Worldwide – Rossella Carrara T: +39 349 7668005 rcarrara@apcoworldwide.com
APCO Worldwide – Valentina Del Prete T: +39 342 9282237 vdelprete@apcoworldwide.com
APCO Worldwide – Eugenia Isoletti T: +39 366 4527515 eisoletti@apcoworldwide.com

References

1. Garassino M, et al. CNS Response to Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Data from a Randomized Phase III Trial (AURA3) Abstract 9005 [Oral Presentation]. Presented at the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2-6 June 2017, Chicago, USA
2. Baik CS, et al. Targeted Therapy for Brain Metastases in EGFR-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10:1268–1278.
3. Rangachari, et al. Brain Metastases in Patients with EGFR-Mutated or ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancers. *Lung Cancer*. 2015;88,108–111.

Comunicato stampa

4. Ballard P, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clinical Cancer Research*. 2016; 15;22(20):5130-5140
5. Goss et al. CNS Response to osimertinib in patients with T790M-positive advance NSCLC: Pooled data from two Phase II trials. Presented at the World Conference on Lung Cancer (WCLC) 2016.
6. American Cancer Society. Key Statistics for Lung Cancer. Available at <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed June 2017.
7. 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.
8. 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: 2121-7.
9. 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.
10. 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
11. 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
12. Wu SG, The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget* 2016;7(11):12404-12413
13. 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
14. 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). Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511106?term=AZD9291+Versus+Placebo+in+Patients&rank=1>. Accessed May 2017.
15. National Institutes of Health. AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer (FLAURA). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02296125?term=FLAURA&rank=1>, Accessed May 2017
16. 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). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228369?term=osimertinib+leptomeningeal&rank=1>. Accessed May 2017.

Comunicato stampa

17. National Institutes of Health. AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143466?term=azd9291&rank=1>. Accessed May 2017.
18. National Institutes of Health. AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151981?term=AURA+3&rank=1>. Accessed May 2017.
19. Preusser M, et al. Brain metastases: Pathophysiology and Emerging Targeted Therapies. *Acta Neuropathol.* 2012;123:205-222.
20. Peters S, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Can Treatment Rev.* 2016;45:139-162.
21. Eichler AF, et al. EGFR Mutation Status and Survival after Diagnosis of Brain Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Onc.* 2010;28:15(Suppl 1).
22. National Institutes of Health. Adult Central Nervous System Tumors Treatment–Health Professional Version (PDQ®) Metastatic Brain Tumors. <http://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq>. Accessed May 2017.
23. Chamberlain MC, et al. Carcinoma Meningitis Secondary to Non-small Cell Lung Cancer: Combined Modality Therapy. *Arch Neurol.* 1998;55:506-512.
24. Schneck MJ, et al. Leptomeningeal Carcinomatosis. *Practice Essentials.* Available at <http://emedicine.medscape.com/article/1156338-overview>. Accessed May 2017.