**COMUNICATO STAMPA**

**Tumore del polmone: osimertinib ha ridotto il rischio di progressione di malattia o di morte dell’84% nei pazienti con NSCLC di Stadio III con mutazione di EGFR**

***Lo studio di Fase III LAURA presentato in Sessione Plenaria al Congresso ASCO. Osimertinib è il primo e unico inibitore di EGFR e terapia mirata che mostra un beneficio nel setting di Stadio III non resecabile, prolungando la sopravvivenza libera da progressione di più di tre anni***

***In Plenaria all’ASCO presentato anche lo studio ADRIATIC. Durvalumab è la prima e unica immunoterapia che mostra un beneficio di sopravvivenza nel tumore del polmone a piccole cellule di stadio limitato, riducendo il rischio di morte del 27%***

*3 giugno 2024* – Passi avanti importanti nel trattamento di due forme di tumore del polmone particolarmente aggressive e caratterizzate da bisogni clinici finora insoddisfatti. I progressi sono evidenziati in due studi presentati in Sessione Plenaria al Congresso dell’American Society of Clinical Oncology (ASCO), in corso a Chicago. Lo studio LAURA sull’uso della terapia target osimertinib nel tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) di Stadio III non resecabile e con mutazione di EGFR, e lo studio ADRIATIC sull’uso dell’immunoterapia con durvalumab nel tumore del polmone a piccole cellule in stadio limitato.

I risultati positivi dello studio di Fase III LAURA, pubblicati contemporaneamente sul “The New England Journal of Medicine”, mostrano che osimertinib ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule di Stadio III, non resecabile, con mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFRm) – con delezioni dell’esone 19 o mutazione dell’esone 21 - dopo chemio-radioterapia (CRT) rispetto a placebo dopo CRT.

Osimertinib ha ridotto il rischio di progressione di malattia o di morte dell’84% rispetto a placebo (HR 0,16; intervallo di confidenza [CI] 95% 0,10-0,24; p<0,001) come valutato dal comitato scientifico indipendente di revisione (BICR). La sopravvivenza libera da progressione mediana è risultata pari a 39,1 mesi nei pazienti trattati con osimertinib rispetto a 5,6 mesi nei pazienti trattati con placebo. È importante notare che il beneficio di PFS clinicamente significativo è stato osservato in tutti i sottogruppi predefiniti tra cui sesso, etnia, tipo di mutazione EGFR, età, storia di tabagismo e CRT precedente.

Coerentemente, i dati di sopravvivenza globale (OS) hanno mostrato un andamento favorevole con osimertinib, benché non fossero maturi al momento dell’analisi. Lo studio continuerà a valutare la sopravvivenza globale come endpoint secondario.

“Gli straordinari risultati di sopravvivenza libera da progressione dello studio di Fase III LAURA rappresentano un importante passo avanti per i pazienti con tumore del polmone di Stadio III non resecabile con mutazione di EGFR, per i quali non sono disponibili trattamenti mirati - afferma **Filippo de Marinis**, Direttore della Divisione di Oncologia Toracica dell’Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano e Presidente di AIOT (Associazione Italiana di Oncologia Toracica) -. Osimertinib ha ridotto il rischio di progressione di malattia o di morte dell’84%, un risultato senza precedenti. Sulla base di questi dati, osimertinib dovrebbe diventare il nuovo standard di cura per questi pazienti”.

“Inoltre, in questo modo potremo offrire ai pazienti in stadio localmente avanzato un trattamento mirato in un setting ad intento curativo, cioè la terapia target anti-EGFR con osimertinib, in grado di ottimizzare l’efficacia della chemio-radioterapia – sottolinea **Sara Ramella**, Direttore Radioterapia oncologica e Professore Ordinario di Diagnostica per immagini e Radioterapia dell'Università Campus Bio-Medico di Roma/Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico -. Lo stadio III del carcinoma polmonare non a piccole cellule è un setting complesso, che non può prescindere dal coinvolgimento di un team multidisciplinare che comprenda oncologo medico, chirurgo e oncologo radioterapista per l’adeguata identificazione e la corretta gestione dei pazienti”.

Importanti anche i risultati dello studio di Fase III ADRIATIC, che mostrano che durvalumab ha prodotto miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti del duplice endpoint primario disopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione rispetto a placebo nei pazienti con tumore a piccole cellule di stadio limitato (LS-SCLC) non in progressione dopo lo standard di cura attuale rappresentato dalla chemio-radioterapia concomitante (cCRT).

I risultati dell’analisi ad interim pianificata mostrano che durvalumab ha ridotto il rischio di morte del 27% rispetto a placebo (HR OS pari a0,73; intervallo di confidenza [CI] 95% 0,57-0,93; p=0,0104). La sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata pari a 55,9 mesi per durvalumab rispetto a 33,4 mesi per placebo. Il 57% dei pazienti trattati con durvalumab è vivo a tre anni rispetto al 48% dei pazienti trattati con placebo. Durvalumab ha inoltre ridotto il rischio di progressione di malattia o di morte del 24% (HR di PFS pari a 0,76; CI 95% 0,61-0,95; p=0,0161) rispetto a placebo. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata pari a 16,6 mesi per i pazienti trattati con durvalumab rispetto a 9,2 mesi dei pazienti trattati con placebo. Si stima che il 46% dei pazienti trattati con durvalumab non abbia presentato progressione di malattia a due anni rispetto al 34% con placebo.

Il beneficio in termini di OS e PFS osservato nello studio è risultato coerente nei principali sottogruppi predefiniti di pazienti, che comprendevano età, sesso, etnia, stadio di malattia alla diagnosi, precedente radioterapia ed eventuale irradiazione cranica profilattica.

“Era da oltre 40 anni che non assistevamo a cambiamenti nello standard della terapia sistemica del tumore del polmone a piccole cellule di stadio limitato – spiega Filippo de Marinis –. ADRIATIC è il primo studio a evidenziare progressi con l’aggiunta dell’immunoterapia dopo la tradizionale chemio-radioterapia in questi pazienti. I risultati rappresentano una svolta per questa malattia altamente aggressiva in cui i tassi di recidiva sono elevati, con solo il 15-30% dei pazienti vivo a cinque anni. Durvalumab ha già dimostrato un beneficio nella malattia di stadio esteso, ora sono importanti i progressi nello stadio limitato. Nello studio ADRIATIC, il 57% dei pazienti è vivo a 3 anni. Durvalumab è la prima terapia sistemica, dopo decenni, a mostrare un miglioramento della sopravvivenza in questi pazienti e dovrebbe diventare un nuovo standard di cura in questo setting”.

“I risultati degli studi LAURA e ADRIATIC evidenziano come le terapie innovative possano davvero cambiare le prospettive di cura dei pazienti – afferma **Silvia Novello**, Presidente WALCE (Women Against Lung Cancer in Europe), Ordinario di Oncologia Medica all’Università degli Studi di Torino e Responsabile Oncologia Medica all’Ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano -. Più di un paziente su sei con tumore del polmone non a piccole cellule riceve la diagnosi di malattia di Stadio III non resecabile e circa il 15% presenta la mutazione di EGFR. Questi sono i pazienti candidabili a ricevere la terapia mirata con osimertinib, ora anche in questo stadio di malattia. Dall’altro lato, il tumore del polmone a piccole cellule finora ha ricevuto meno attenzione rispetto ad altre neoplasie, anche a causa dello stigma sociale, riconducibile alla storia di tabagismo nella maggioranza dei pazienti. Il notevole miglioramento di sopravvivenza globale osservato con durvalumab dopo chemio-radioterapia concomitante è in grado di trasformare il trattamento della malattia anche nello stadio limitato, dopo gli importanti risultati già dimostrati dall’immunoterapia nello stadio esteso”.

**Note per i redattori**

**Il tumore del polmone non a piccole cellule**

Il tumore del polmone è la causa principale di morte per cancro tra gli uomini e le donne, e rappresenta circa un quinto di tutti i decessi per cancro.Il tumore del polmone si suddivide in tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e tumore del polmone a piccole cellule (SCLC). Ogni anno si stima che a livello mondiale 2,4 milioni di persone ricevano una diagnosi di tumore del polmone, con l’80-85% classificato come NSCLC, la forma più comune di tumore del polmone. La maggior parte dei pazienti con NSCLC presenta una diagnosi di malattia avanzata.

Circa il 10-15% dei pazienti con NSCLC negli Stati Uniti e in Europa, e il 30-40% dei pazienti in Asia presenta NSCLC con mutazione di EGFR. I pazienti con NSCLC con mutazione di EGFR sono particolarmente sensibili al trattamento con un inibitore di tirosin chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR-TKI) che blocca le vie di segnalazione cellulare che determinano la crescita delle cellule tumorali.

**Lo studio LAURA**

LAURA è uno studio globale multicentrico di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo nei pazienti con NSCLC di Stadio III non resecabile con mutazione di EGFR non in progressione dopo CRT definitiva a base di platino. I pazienti sono stati trattati con osimertinib compresse orali da 80mg una volta al giorno fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o per aver soddisfatto altri criteri di interruzione. Alla progressione, i pazienti nel braccio con placebo hanno potuto essere trattati con osimertinib.

Lo studio ha arruolato 216 pazienti in più di 145 centri di oltre 15 Paesi, tra cui Stati Uniti, Europa, America del Sud e Asia. Questa è l’analisi dell’endpoint primario di PFS. Lo studio è in corso e continuerà a valutare l’endpoint secondario di OS.

**Riepilogo dei risultati: LAURA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **​Osimertinib**  **(n=143)** | **Placebo**  **(n=73)** |
| ​PFS mediana (in mesi)i | ​39,1 (31,5 - NC)ii | ​5,6 (3,7 – 7,4) |
| ​Rapporto di rischio (Intervallo di confidenza 95%) | ​ 0,16 (0,10 – 0,24) | |
| ​p-value | <0,001iii | |
| ​Maturità dati | ​56% | |
| 40% | 86% |
| ​i. Cut-off dati 5 gennaio 2024.  ii. NC: Non calcolabile  iii. P-value nominale | | |

I risultati di sicurezza e i tassi di interruzione per eventi avversi (AEs) sono risultati come previsto e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Gli AEs di Grado ≥ 3 per tutte le cause sono stati osservati nel 35% dei pazienti nel braccio con osimertinib rispetto al 12% nel braccio con placebo.

A osimertinib è stata recentemente concessa la designazione di terapia innovativa (Breakthrough Therapy Designation - BTD) dalla Food and Drug Administration (FDA) in questo setting. La BTD accelera lo sviluppo e la revisione regolatoria di potenziali nuovi farmaci destinati al trattamento di una grave patologia e a soddisfare una significativa esigenza medica insoddisfatta.

Osimertinib è approvato come monoterapia in più di 100 Paesi tra cui Stati Uniti, Unione Europea, Cina e Giappone. Le indicazioni approvate comprendono il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione di EGFR, NSCLC localmente avanzato o metastatico positivo alla mutazione T790M di EGFR, e il trattamento adiuvante del NSCLC di stadio precoce con mutazione di EGFR. Osimertinib in aggiunta a chemioterapia è inoltre approvato negli Stati Uniti e in numerosi altri Paesi per il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione di EGFR.

**Il tumore del polmone a piccole cellule**

Circa il 15% dei casi di tumore del polmone è classificato come tumore del polmone a piccole cellule (SCLC), una forma molto aggressiva della malattia.

LS-SCLC, cioè il tumore del polmone a piccole cellule di stadio limitato (Stadio I-III), che rappresenta circa il 30% delle diagnosi di SCLC, è classificato come SCLC che generalmente è confinato in un solo polmone o in un solo lato del torace. LS-SCLC tipicamente presenta recidiva e progredisce rapidamente nonostante la risposta iniziale alla chemio-radioterapia standard di cura. La prognosi del LS-SCLC è particolarmente sfavorevole e solo il 15-30% dei pazienti sopravvive a cinque anni dalla diagnosi.

**Lo studio ADRIATIC**

ADRIATIC è uno studio globale multicentrico di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo, per la valutazione di durvalumab in monoterapia e in aggiunta a tremelimumab rispetto a placebo nel trattamento di 730 pazienti con LS-SCLC non in progressione dopo CRT concomitante. Nel braccio della sperimentazione i pazienti sono stati randomizzati a ricevere la dose fissa di 1500mg di durvalumab con o senza 75mg di tremelimumab ogni quattro settimane per un massimo di quattro cicli/dosi ciascuno, seguiti da durvalumab ogni quattro settimane per un massimo di 24 mesi.

Il duplice endpoint primario è PFS e OS per durvalumab monoterapia rispetto a placebo. I principali endpoint secondari comprendono OS e PFS per durvalumab più tremelimumab rispetto a placebo, e sicurezza e qualità di vita. Lo studio comprende 164 centri di 19 Paesi dell’America del nord e del sud, Europa e Asia.

**Riepilogo dei risultati: ADRIATIC**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ​ | ***​*Durvalumab**  **​(n=264)** | ***​*Placebo**  **​(n=266)** |
| **OS** | | |
| OS mediana, in mesi (CI 95%) | 55,9  (37,3-NEi) | 33,4  (25,5-39,9) |
| Rapporto di rischio (CI 95%) | 0,73 (0,57-0,93) | |
| p-value | 0,0104 | |
| Tasso di OS a 24 mesi (%) | 68,0 | 58,5 |
| Tasso di OS a 36 mesi (%) | 56,5 | 47,6 |
| **PFS** | | |
| PFS mediana, in mesi (CI 95%) | 16,6  (10,2-28,2) | 9,2  (7,4-12,9) |
| Rapporto di rischio (CI 95%) | 0,76 (0,61-0,95) | |
| p-value | 0,0161 | |
| Tasso di PFS a 18 mesi (%) | 48,8 | 36,1 |
| Tasso di PFS a 24 mesi (%) | 46,2 | 34,2 |
| ​i Non valutabile | | |

Il profilo di sicurezza di durvalumab è stato generalmente gestibile e coerente con quello già noto del farmaco. Non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza. Eventi avversi di Grado 3 e 4 per tutte le cause sono stati riscontrati nel 24,4% dei pazienti trattati con durvalumab e nel 24,2% dei pazienti trattati con placebo.

**AstraZeneca**

*AstraZeneca è un’azienda biofarmaceutica globale impegnata nella ricerca, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci etici. Ci concentriamo sulla ricerca e puntiamo a essere leader in diverse aree terapeutiche: Oncologia, Malattie rare, Cardiovascolare, Metabolico e Renale, Respiratorio e Immunologico, Infettivologia. In Italia AstraZeneca conta oltre 1.000 dipendenti e ha investito nel 2022 38,9 milioni di euro in Ricerca e Sviluppo, con più di 150 studi clinici attivi in oltre 300 centri su tutto il territorio nazionale.* *Per informazioni*[*www.astrazeneca.it*](http://www.astrazeneca.it/)*e su*[*LinkedIn*](https://www.linkedin.com/company/astrazeneca/)*.*

**Contatti**

**AstraZeneca Italia**

Paolo Pedemonte M: +39 3470713741 – [paolo.pedemonte@astrazeneca.com](mailto:paolo.pedemonte@astrazeneca.com)