

Zdravilo *Tagrisso* je pokazalo edinstven rezultat pri preživetju brez bolezni v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z rakom pljuč z mutacijami EGFR v stadijih IB-IIIa

Raziskava faze III ADAURA je pokazala, da je zdravljenje z zdravilom *Tagrisso* po operaciji z namenom ozdravitve zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni ali smrt za približno 80 %.

Podrobni rezultati raziskave faze III ADAURA so pokazali, da je zdravilo družbe AstraZeneca *Tagrisso* (osimertinib) doseglo statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje preživetja brez bolezni (DFS - *disease free survival*) v adjuvantnem zdravljenju bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC) z mutacijami receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFRm) v zgodnjem stadiju (IB, II ali IIIa) po popolni resekciji tumorja z namenom ozdravitve.

Predstavitev rezultatov je bila na programu 31. maja med plenarnim zasedanjem Ameriškega združenja za klinično onkologijo z virtualnim znanstvenim programom ASCO20 (št. abstrakta LBA5).

Izid primarnega opazovanega dogodka, to je DFS pri bolnikih z boleznijo v stadijih II-IIIa, je pokazal, da je adjuvantno zdravljenje (po operaciji) z zdravilom *Tagrisso* zmanjšalo tveganje za ponovitev bolezni ali smrt za 83 % (na podlagi razmerja ogroženosti [ROG] 0,17; 95 % intervala zaupanja [IZ] 0,12-0,23; $p < 0,0001$). Izid DFS v celotni preiskovani populaciji, v stadijih IB-IIIa, ki je bil ključni sekundarni opazovani dogodek, je pokazal zmanjšanje tveganja za ponovitev bolezni ali smrt za 79 % (na podlagi ROG 0,21; 95 % IZ 0,16-0,28; $p < 0,0001$).

Po dveh letih je v raziskavi ostalo živih in brez bolezni 89 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom *Tagrisso*, v primerjavi s 53 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Skladni izidi DFS so bili opaženi v vseh podskupinah, vključno z bolniki, ki so po operaciji prejeli tudi kemoterapijo, in tistimi, ki so bili samo operirani, pa tudi azijskimi bolniki in bolniki, ki niso bili Azijci.

Dr. Roy S. Herbst, dr. med., vodja oddelka za internistično onkologijo pri Yale Cancer Center ter Smilow Cancer Hospital, New Haven, CT, in glavni raziskovalec v raziskavi faze III ADAURA, je dejal: »Ti podatki prinašajo pomembe spremembe za bolnike z nedrobnoceličnim rakom pljuč z mutacijami EGFR v zgodnjem stadiju, ki se soočajo z veliko pogostnostjo ponovitve bolezni kljub uspešni operaciji s poznejšo kemoterapijo. Zdravilo *Tagrisso* bo omogočilo zelo potrebno novo možnost zdravljenja, ki lahko spremeni klinično prakso in izboljša izide za te bolnike.«

José Baselga, izvršni podpredsednik oddelka za raziskave in razvoj na področju onkologije, je dejal: »Ti pomembni rezultati raziskave faze III ADAURA z zdravilom *Tagrisso* so prvič v globalni raziskavi pokazali, da zaviralec EGFR lahko spremeni potek raka pljuč z mutacijami EGFR v zgodnji fazi in prinese upanje za ozdravitev. O teh izjemnih rezultatih se pogovarjamo

z regulativnimi organi in se veselimo, da bomo bolnikom z boleznijo v zgodnjem stadiju lahko ponudili dobrobiti zdravila *Tagrisso*.«

Aprila 2020 je odbor za neodvisno spremljanje podatkov priporočil razkritje zdravljenja v raziskavi faze III ADAURA dve leti pred načrtovanim datumom zaradi ugotovljene izjemne učinkovitosti zdravljenja. Ob času zaključka zbiranja podatkov so podatki o celokupnem preživetju (OS) kazali v prid zdravilu *Tagrisso*, a niso bili zreli. V raziskavi bodo še naprej ocenjevali OS kot sekundarni opazovani dogodek.

Povzetek rezultatov raziskave ADAURA

	Tagrisso	Placebo
DFS pri stadijih II-IIIa (primarni opazovani dogodek)ⁱ	(n = 233)	(n = 237)
ROG (95 % IZ)	0,17 (0,12-0,23)	
Vrednost p	p < 0,0001	
Pogostnost DFS (95 % IZ)		
Eno leto	97 % (94 %-99 %)	61 % (54 %-67 %)
Dve leti	90 % (84 %-93 %)	44 % (37 %-51 %)
Tri leta	80 % (68 %-88 %)	28 % (19 %-38 %)
DFS pri stadijih IB-IIIa (sekundarni opazovani dogodek)ⁱ	(n = 339)	(n = 343)
ROG (95 % IZ)	0,21 (0,16-0,28)	
Vrednost p	p < 0,0001	
Pogostnost DFS (95 % IZ)		
Eno leto	97 % (95 %-99 %)	69 % (63 %-73 %)
Dve leti	89 % (84 %-92 %)	53 % (47 %-59 %)
Tri leta	79 % (69 %-86 %)	41 % (33 %-49 %)

ⁱ Datum zaključka zbiranja podatkov za DFS je bil 17. januar 2020.

Varnost in prenašanje zdravila *Tagrisso* sta bila v tej raziskavi skladna s prejšnjimi raziskavami, ki so potekale pri razsejani bolezni. Neželeni dogodki 3. ali višje stopnje vseh vzrokov so se po oceni raziskovalcev pojavili pri 10 % bolnikov v skupini z zdravilom *Tagrisso* in 3 % v skupini s placebom.

Zdravilo *Tagrisso* je odobreno za prvi red zdravljenja bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NSCLC z EGFRm v ZDA, na Japonskem, Kitajskem, v EU in mnogih drugih državah po svetu.

Več predstavitev na virtualnem znanstvenem programu ASCO20 je pokazalo vodilno vlogo družbe AstraZeneca pri raku pljuč tako v zgodnjem kot poznem stadiju bolezni in utrdilo pristop družbe, ki temelji na bioloških označevalcih.

Rak pljuč

Rak pljuč je vodilni vzrok smrti zaradi raka tako pri moških kot ženskah in je odgovoren za približno petino vseh smrti zaradi raka.¹ Raka pljuč v grobem delimo na NSCLC in drobnoceličnega raka pljuč, pri čemer je 80-85 % primerov opredeljenih kot NSCLC.² Pri pomembnem deležu bolnikov z operabilnim NSCLC se bolezen sčasoma kljub operaciji (popolni resekciji) ponovi.^{3,4} Približno 10-15 % bolnikov z NSCLC v ZDA in Evropi ter 30-40 % bolnikov v Aziji ima NSCLC z EGFRm.⁵⁻⁷ Ti bolniki so še posebej občutljivi na zdravljenje z

zaviralci tirozin kinaze EGFR (EGFR TKI), ki blokirajo celične signalne poti, namenjene spodbujanju rasti tumorskih celic.⁸ Operabilno bolezen ima ob postavitvi diagnoze približno 25-30 % bolnikov z NSCLC.⁹⁻¹¹

ADAURA

ADAURA je randomizirana, dvojno slepa, mednarodna, s placebom nadzorovana raziskava faze III o adjuvantnem zdravljenju, ki je zajela 682 bolnikov z NSCLC z EGFRm v stadiju IB, II ali IIIA s popolno resekcijo tumorja in adjuvantno kemoterapijo glede na indikacijo. V poskusni skupini so bolnike tri leta ali do ponovitve bolezni zdravili s peroralno tableto zdravila *Tagrisso* 80 mg enkrat na dan. V raziskavo so vključili bolnike v več kot 200 centrih iz več kot 20 držav, vključno z ZDA, Evropo, Južno Ameriko, Azijo in Srednjim vzhodom. Primarni opazovani dogodek je DFS pri bolnikih v stadiju II ali IIIA, ključni sekundarni opazovani dogodek pa je DFS pri bolnikih v stadiju IB, II ali IIIA. Objava rezultatov je bila prvotno pričakovana v letu 2020. Raziskava se bo nadaljevala za oceno OS kot sekundarnega opazovanega dogodka.

Tagrisso

Tagrisso (osimertinib) je ireverzibilni EGFR TKI tretje generacije, ki je klinično aktiven proti zasevkom v centralnem živčnem sistemu. Zdravilo je bilo v obliki enkratdnevne peroralne tablete *Tagrisso* 40 mg in 80 mg odobreno za prvi red zdravljenja napredovalega NSCLC z EGFRm v ZDA, na Japonskem, Kitajskem, v EU in mnogih drugih državah po svetu. Razvoj zdravila *Tagrisso* poteka tudi pri neoperabilnem raku v stadiju III (LAURA), v kombinaciji s kemoterapijo (FLAURA2) in v kombinaciji s potencialnimi novimi zdravili v zvezi z odpornostjo proti EGFR TKI (SAVANNAH, ORCHARD).

AstraZeneca na področju raka pljuč

Družba AstraZeneca ima obsežen nabor odobrenih in potencialnih novih zdravil v pozni fazi razvoja za zdravljenje različnih oblik raka pljuč, ki pokrivajo različne histološke vrste, več stadijev bolezni, redov zdravljenja in načinov delovanja. Družba AstraZeneca si prizadeva, da bi poskrbela za neizpolnjene potrebe bolnikov s tumorji z mutacijami EGFR, ki so gensko gonilo bolezni in se pojavijo pri 10-15 % bolnikov z NSCLC v ZDA in EU ter 30-40 % bolnikov z NSCLC v Aziji, in sicer z odobrenima zdraviloma *Iressa* (gefitinib) in *Tagrisso* ter potekajočima raziskavama faze III LAURA in FLAURA2.⁵⁻⁷

Družba AstraZeneca je zavezana k proučevanju tumorskih mehanizmov odpornosti s potekajočima raziskavama faze II SAVANNAH in ORCHARD, v katerih se preizkuša zdravilo *Tagrisso* v kombinaciji s savolitinibom, selektivnim zaviralcem tirozin kinaze receptorja cMET, skupaj z drugimi potencialnimi novimi zdravili. *Enhertu* (trastuzumab derukstekan), konjugat protitelesa in zdravila, usmerjen proti HER2, je v razvoju za zdravljenje razsejanega neploščatoceličnega NSCLC s prekomerno izraženim HER2 ali mutiranim HER2, vključno z raziskavami v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.

Obširen program imunoonkologije v pozni fazi se osredotoča na bolnike z rakom pljuč brez ciljane genetske mutacije, ki predstavljajo do tri četrtine vseh bolnikov z rakom pljuč.¹² *Imfinzi* (durvalumab), protitelo proti PD-L1, je v razvoju za bolnike z napredovalo boleznijo (v raziskavah faze III POSEIDON in PEARL) in za bolnike v zgodnejših stadijih bolezni, vključno s potencialno ozdravljivo boleznijo (v raziskavah faze III MERMAID-1, AEGEAN, ADJUVANT BR.31, PACIFIC-2, PACIFIC-4, PACIFIC-5 in ADRIATIC) tako v obliki monoterapije kot v kombinaciji s tremelimumabom in/ali kemoterapijo. Razvoj

zdravila *Imfinzi* poteka tudi v raziskavah faze II NeoCOAST, COAST in HUDSON v kombinaciji s potencialnimi novimi zdravili iz zgodnjega nabora, vključno z zdravilom *Enhertu*.

Kontaktne podatki

Za podrobnosti o tem, kako stopiti v stik z ekipo za odnose z vlagatelji, kliknite [tukaj](#). Za stike z mediji kliknite [tukaj](#).

Reference

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan Worldwide Fact Sheet 2018. Available at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx Accessed: May 2020.
2. LUNGEVITY Foundation. Types of Lung Cancer. Available at <https://www.lungevity.org/about-lung-cancer/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer> Accessed: May 2020.
3. Sasaki H, *et al.* Prognosis of recurrent non-small cell lung cancer following complete resection. *Onc Letters*. 2014;7;1300-1304.
4. Fink-Neuboeck N, *et al.* Hazards of Recurrence, Second Primary, or Other Tumor at Ten Years After Surgery for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. February 25 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.011>.
5. 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.
6. 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;2121-27.
7. 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.
8. Cross DA, *et al.* AZD9291, an Irreversible EGFR TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2014;4(9):1046-1061.
9. Cagle P, *et al.* Lung Cancer Biomarkers: Present Status and Future Developments. *Archives Pathology Lab Med*. 2013;137:1191-1198.
10. Datta D, *et al.* Preoperative Evaluation of Patients Undergoing Lung Resection Surgery. *Chest*. 2003;123: 2096-2103.
11. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol*. 2010;21:196-8.
12. Pakkala, S, *et al.* Personalized Therapy for Lung Cancer: Striking a Moving Target. *JCI Insight*. 2018;3(15):e120858.

Adrian Kemp
Company Secretary
AstraZeneca PLC

Datum priprave: 1.6.2020
SI-0932