

# AstraZeneca TRANSFORMING LUNG CANCER CARE



extensiv stage **SCLC**



resectable **EGFRm NSCLC**



locally advanced **NSCLC**



advanced **EGFRm NSCLC**

**Imfinzi®**

**Z:** Durvalumabum; Konzentrat für Infusionslösung 50 mg/ml; Liste A. **I:** Für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Chemoradiotherapie nicht fortgeschritten ist und in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin, für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC, extensive-stage small cell lung cancer). **D:** NSCLC: 10 mg/kg alle zwei Wochen oder 1500 mg alle 4 Wochen. ES-SCLC: 1500 mg alle 3 Wochen (21 Tage) für 4 Zyklen, gefolgt von 1500 mg alle 4 Wochen. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **V:** Immunvermittelte UAWs (Pneumonitis, Hepatitis, Colitis, Exanthem, Myokarditis hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)), immunvermittelte Endokrinopathien (Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, Hypophysitis / Hypophyseninsuffizienz), aseptische Meningitis, hämolytische Anämie, Immuntrombozytopenie, Myositis, Enzephalitis, Pankreatitis, entzündliche Augenerkrankungen, Polymyositis, Myasthenia Gravis, infusionsbedingte Reaktionen, unerwünschte Wirkungen bei Transplantationspatienten. **IA:** Kortikosteroide und Immunsuppressiva vor Behandlungsbeginn. **UAW:** Monotherapie: Sehr häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Hypothyreose, Husten/Husten mit Auswurf, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Exanthem, Pruritus, Pyrexie. Häufig: Pneumonie, Orale Candidiasis, Infektionen der Zähne und der oralen Weichteile, Influenza, Hyperthyreose, TSH erhöht, Pneumonitis, Dysphonie, Aspartat-Aminotransferase erhöht oder Alanin-Aminotransferase erhöht, Nächtliches Schwitzen, Myalgie, Serumkreatinin erhöht, Dysurie, Periphere Ödeme, Infusionsbedingte Reaktion. In Kombination mit Etoposid und Carboplatin oder Cisplatin: Sehr häufig: Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Verminderter Appetit, Husten/Husten mit Auswurf, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Alopezie, Müdigkeit. Häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie, Infektionen der Zähne und der oralen Weichteile, Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz, Pneumonitis, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Stomatitis, Aspartat-Aminotransferase erhöht oder Alanin-Aminotransferase erhöht, Hepatitis, Serumkreatinin erhöht, Dysurie, Exanthem, Pruritus, Dermatitis, Myalgie, Pyrexie, Periphere Ödeme, Infusionsbedingte Reaktion. Gelegentlich, selten, sehr selten: siehe [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Stand der Information: Januar 2023. **Weitere Informationen:** [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) oder AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. [www.astrazeneca.ch](http://www.astrazeneca.ch). Fachpersonen können die genannten Referenzen bei AstraZeneca AG anfordern.

**Tagrisso®**

**Z:** Osimertinibum; Filmtabletten zu 40 mg bzw. 80 mg; Liste A. **I:** TAGRISSO ist indiziert für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-plattenepithelalem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR (epidermal growth factor receptor) Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen nach vollständiger Tumorresektion, für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR Exon 19 Deletionen oder Exon 21 (L858R) Substitutionsmutationen sowie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-T790M-Mutation, bei denen es während oder nach einer EGFR-TKI-Therapie zur Krankheitsprogression gekommen ist. **D:** 80 mg einmal täglich. Dosisanpassung auf 40 mg einmal täglich möglich. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Gelegentliche Anwendung von Johanniskraut. **V:** Interstitielle Lungenerkrankung, Verlängerung des QTc-Intervalls, LVEF und Kardiomyopathie, Keratitis, Diarrhoe, Alter und Körpergewicht, Entwicklungstoxizität. **IA:** Starke CYP3A-Induktoren. Substrate von CYP3A4 und Transportern. **UAW:** Sehr häufig: Diarrhö, Stomatitis, Ausschlag, trockene Haut, Paronychie, Pruritus, Abnahme der Thrombozytenzahl, Abnahme der Leukozytenzahl, Abnahme der Lymphozytenzahl, Abnahme der Neutrophilenzahl. Häufig: Interstitielle Lungenerkrankung, erhöhter Blutkreatininspiegel, Epistaxis, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Alopezie, Urticaria. Gelegentlich, selten, sehr selten: siehe [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Stand der Information: Juli 2021. **Weitere Informationen:** [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) oder AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. [www.astrazeneca.ch](http://www.astrazeneca.ch).

Fachpersonen können die genannten Referenzen bei AstraZeneca AG anfordern.

**EGFRm:** Epidermal Growth Factor Receptor mutated, **NSCLC:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; **SCLC:** kleinzelliges Lungenkarzinom



## REAL-WORLD-EVIDENCE:

# Durvalumab beim ES-SCLC als Standard bestätigt

**Die Phase-III-Studie CASPIAN hat Durvalumab zu einem Standard für die Erstlinientherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) im fortgeschrittenen Stadium (extensive disease; ES-SCLC\*) gemacht. Über 3 Jahre reduzierte Durvalumab plus Cis- oder Carboplatin und Etoposid (EP) gegenüber EP alleine das Sterberisiko der Erkrankten um 29%. Die spanische Phase-IIIB-Studie CANTABRICO bestätigt nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab plus EP unter Realbedingungen.**

Etwa 13 % aller neu diagnostizierten Lungenkarzinome entfallen auf das SCLC. Dabei befinden sich die meisten Betroffenen bereits bei der Diagnose im fortgeschrittenen Erkrankungssta-

dium. Auch die Prognose ist trotz Chemotherapie noch immer schlecht, so liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei weniger als 2%. Der bisherige Therapiestandard beim ES-SCLC waren 4 – 6 Zyklen EP. Dieser wurde inzwischen um die Immuntherapie mit PD-L1-Inhibitoren ergänzt.<sup>1</sup> Wie die Phase- III-Studie CASPIAN zeigte, kann die Kombination aus Durvalumab und EP das Gesamtüberleben (OS) von therapie-naiven Erkrankten mit ES-SCLC verbessern.<sup>2</sup> Wegen der Ausschlusskriterien der CASPIAN-Studie sind die verfügbaren Daten für Erkrankte mit einem ECOG Performance Status (ECOG-PS) von 2, bestimmten Begleiterkrankungen sowie kontrollierten Autoimmunerkrankungen jedoch begrenzt. Zudem wurden zwar Erkrankte mit behandelten stabilen oder unbehandelten asymptomatischen Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen, eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) war jedoch nur für Teilnehmende im Kontrollarm möglich.<sup>3</sup>

## Durvalumab verlängert 3-Jahres-OS

CASPIAN verfügt als erste und einzige Studie für eine zugelassene immunonkologische 1 KleinzelligesLungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Disease); in der Fachinformation bezeichnet als Extensive Stage SCLC oder ES-SCLC. Therapie beim ES-SCLC über Resultate mit einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren. Diese zeigen, dass Erkrankte im klinischen Setting von Durvalumab plus EP profitieren und der initiale Überlebensvorteil auch nach 3 Jahren noch anhält. Unter Durvalumab plus EP überlebten die Erkrankten im Median 12.9 Monate, unter EP alleine 10.5 Monate. Die Chemo-Immunkombination verringerte somit das Sterberisiko um 29 % (Hazard Ratio [HR] 0.71; 95 % Konfidenzintervall [KI] 0.60 – 0.86; p = 0.0003) gegenüber EP alleine. Nach 3 Jahren waren noch 17.6 % der Erkrankten im Durvalumab-Arm am Leben. Im Kontrollarm waren es 5.8 %. Darüber hinaus zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für das OS in der CASPIAN-Studie einen Plateau-Effekt: So lebten 76.8 % der Erkrankten, die nach 2 Jahren unter Durvalumab plus EP noch am Leben waren, auch noch nach 3 Jahren. Der Überlebensvorteil durch Durvalumab war über alle Subgruppen hinweg konsistent.<sup>2,4</sup>

## Real-World-Studie CANTABRICO

Mit der spanischen Studie CANTABRICO sollten die CASPIAN-Daten an einem breiten Patient\*innenkollektiv im klinischen Alltag überprüft werden. Die einarmige, multizentrische Phase-IIIb-Studie (NCT04712903; EudraCT: 2020–002328–35) schloss 101 therapie-naive Erkrankte mit ES-SCLC ein. Erlaubt war auch eine progressive Erkrankung nach mindestens 6 Monaten ohne Behandlung eines SCLC im Stadium LD (limited disease). Die Teilnehmenden hatten einen ECOG-PS von 0 – 2 und waren für eine platinbasierte Erstlinientherapie geeignet. Zugelassen waren auch Erkrankte mit asymptomatischen oder behandelten und stabilen Hirnmetastasen. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine angemessene hämatologische und Lebenserwartung von mehr als 12 Wochen und ein Körpergewicht > 30 kg.<sup>1</sup>

Behandelt wurde mit 1500 mg Durvalumab plus 4 – 6 Zyklen EP alle 3 Wochen und anschließender Durvalumab-Gabe alle 4 Wochen. Der primäre Endpunkt der CANTABRICO-Studie war die Sicherheit (Inzidenz von unerwünschten Ereignissen [UE] ≥ Grad 3 und immunvermittelte UE). Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), OS, Gesamtansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR), die Zeit bis zur Verschlechterung, Sicherheit und Verträglichkeit, patientenberichtete Endpunkte (PRO) sowie der Verbrauch von Gesundheitsressourcen.<sup>1</sup>

## Patient\*innencharakteristika

Erkrankte in der CANTABRICO-Studie waren im Median 65 Jahre alt, wobei 44 % jünger und 56 % mindestens 65 Jahre alt waren. Fast alle waren aktuelle oder ehemalige Raucher, ein Drittel der Erkrankten waren Frauen. Bei 31 % war der ECOG-PS 0, bei 63 % 1 und bei 6 % lag der ECOG-PS bei 2. Hirnmetastasen waren

bei 11 % der Erkrankten vorhanden. Beim Datenschnitt (12. Juli 2022) waren noch 19 % der Teilnehmenden unter der Therapie mit Durvalumab plus EP. Im Median erhielten die Erkrankten 8 Dosen des Antikörpers, 21 % waren länger als 12 Monate unter Behandlung. 84 % der Erkrankten bekamen mindestens 4 Zyklen Durvalumab plus EP, 40 % mindestens 5 und 32 % mindestens 6 Zyklen. Bei 68 % wurde die Behandlung wegen fortschreitender Erkrankung beendet, während 21 % verstarben. Wegen inakzeptabler Nebenwirkungen brachen 7 % der Erkrankten die Therapie ab, bei allen davon wurde die Behandlung noch während der Chemotherapie beendet.<sup>1</sup>

## PFS: CANTABRICO bestätigt CASPIAN

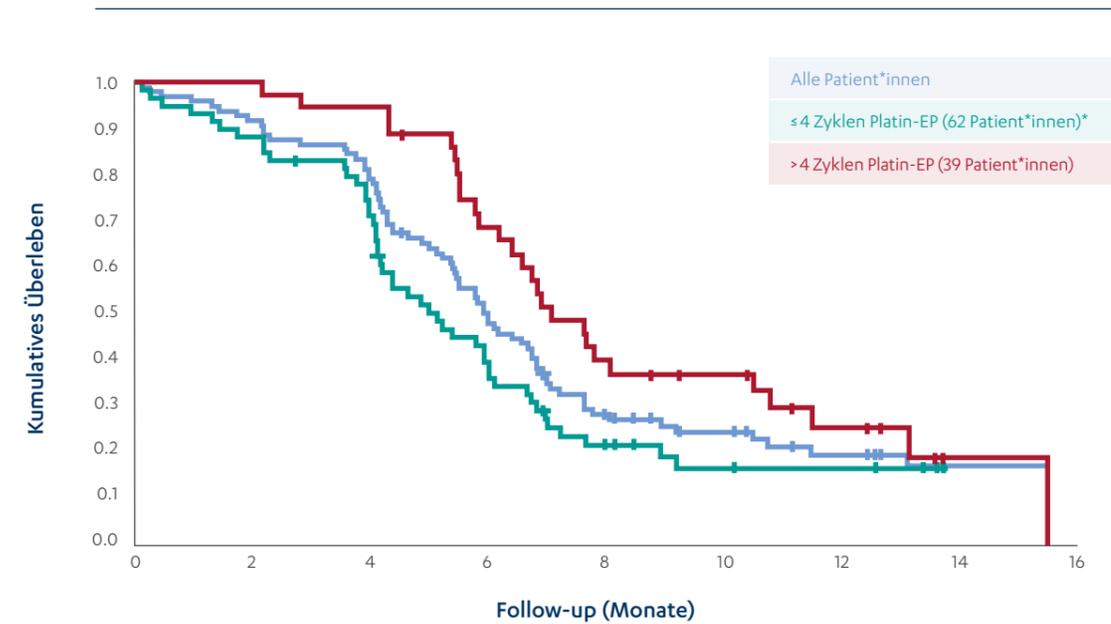
Die PFS-Ergebnisse der CANTABRICO-Studie sind konsistent mit der Phase-III-Studie und unterstreichen den Nutzen der Chemo-Immuntherapie auch im Praxisalltag. Das mediane PFS lag in der Real-World-Analyse bei 6.1 Monaten, in CASPIAN bei 5.1 Monaten im Arm mit Durvalumab plus EP (→ Abb. 1). Mit 50.5 % in CANTABRICO und 45.4 % in CASPIAN war das 6-Monats-PFS mit Durvalumab im Real-World-Setting um 5 % länger. Das 12-Monats-PFS betrug 20.2 bzw. 17.9 %.<sup>1,4</sup> Erkrankte in der CANTABRICO-Studie mit einer höheren Durvalumab-Exposition hatten zudem ein längeres PFS: Bei ≤ 4 Zyklen Durvalumab plus EP waren die Erkrankten im Median 5.1 Monate ohne Krankheitsprogress, bei > 4 Zyklen waren es 7.1 Monate. Der gleiche Trend zeigte sich beim 6- und 12-Monats-PFS: Dieses betrug bei ≤ 4 Zyklen Durvalumab plus EP 40.2 % und bei > 4 Zyklen 68.8 bzw. 17.3 und 25.6 %.<sup>1,4</sup>

## Mehrzahl der Erkrankten profitiert

In der CANTABRICO-Studie sprachen insgesamt 4 % der Erkrankten vollständig auf die Therapie mit Durvalumab plus EP an und 48 % partiell. In der CASPIAN-Studie lag die komplette Ansprechrate bei 2 %, dagegen zeigten 66 % ein partielles Ansprechen. 33 % in der CANTABRICO-Studie hatten eine stabile Erkrankung gegenüber 7 % in CASPIAN. In der Real-World-Studie wurden jedoch auch die Teilnehmenden mit einem unbestätigten partiellen Ansprechen dazu gezählt. In der CASPIAN-Studie war dagegen jedes Ansprechen auch bestätigt. In CANTABRICO lag die ORR bei 52 % (CASPIAN: 68 %). Mit 84 % profitierten im Real-World-Setting gleichermaßen viele Erkrankte von der Therapie mit Durvalumab plus EP wie in der Phase-III-Studie (83 %).<sup>1</sup>

## Durvalumab im Alltag sicher und verträglich

Das Spektrum an Nebenwirkungen, die in der CANTABRICO-Studie beobachtet wurden, entsprach dem von kombinierten Chemo- Immuntherapien beim ES-SCLC bekannten Profil. Die häufigsten UE von Grad 3 – 4 waren Anämie (22 %), Neutropenie (21 %) und Thrombozytopenie (9 %). 4 % hatten Asthenie, 3 % Dyspnoe und jeweils 2 % Erbrechen und eine verringerte Thrombozytenzahl von Grad 3 – 4. Die häufigsten UE waren Hypothyreose (10 %), Pneumonie (4 %), Hyperthyreose (3 %) und Ausschlag (2 %). Mit 3 % war Pneumonitis das häufigste immunvermittelte UE von Grad 3 – 5.<sup>1</sup>



Patient*innen unter Risiko	0	2	4	6	8	10	12	14
Alle Patient*innen	101	89	76	47	26	18	12	1

	CANTABRICO Alle Patient*innen	CASPIAN D + PT-ET Arm	CANTABRICO ≤ 4 PT-ET Zyklen	CANTABRICO > 4 PT-ET Zyklen
Median (95 % KI)	6.05 m (5.4 – 6.9)	5.1 m (4.7 – 6.2)	5.1 m (3.7 – 6.6)	7.1 m (6.0 – 8.2)
6 m PFS	50.5 % (40.7 – 60.3)	45 % (39.3 – 51.3)	40.2 % (28.7 – 51.7)	68.8 % (53.9 – 83.7)
12 m PFS	20.2 % (12.3 – 28.1)	18 % (13.1 – 22.5)	17.3 % (7.9 – 26.7)	25.6 % (11.6 – 39.6)

→ Abb. 1 Progressionsfreies Überleben bei allen Erkrankten mit fortgeschrittenem SCLC (extensive disease; ES-SCLC\*) in der CANTABRICO-Studie sowie in den Gruppen, die ≤ 4 Zyklen bzw. > 4 Zyklen Durvalumab plus Cis- oder Carboplatin und Etoposid (EP) erhalten hatten.<sup>1</sup>

## FAZIT

Wie die Ergebnisse der Phase-IIIb-Studie CANTABRICO nachweisen, ist die ES-SCLC-Therapie mit Durvalumab plus EP bei einer breit gefassten Gruppe von Erkrankten auch unter Real-World-Bedingungen effektiv und sicher umsetzbar.<sup>1</sup> Sowohl das PFS als auch das Sicherheitsprofil entsprach dem aus der Phase-III-Studie CASPIAN. Das 6-Monats-PFS war in der Gesamtpopulation der CANTABRICO-Studie sogar um 5 % höher als in CASPIAN.<sup>1,4</sup> Diese Resultate bestätigen den Therapiestandard aus Durvalumab plus EP für Erkrankte mit ES-SCLC in der Erstlinie.<sup>1</sup> Neben den gezeigten Daten untersucht die CANTABRICO-Studie außerdem immunologische und biologische Eigenschaften von ES-SCLC-Erkrankten vor der Therapie, zwischen Induktions- und Erhaltungstherapie und zum Zeitpunkt der Progression. Diese Biomarkeranalysen können künftig Einblicke in das molekulargenetische Krankheitsgeschehen des ES-SCLC ermöglichen.<sup>1</sup>

Dr. Anja Schäfer, Heppenheim

\*Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Disease); in der Fachinformation bezeichnet als Extensive Stage SCLC oder ES-SCLC.

Referenzen: 1. Isla D et al. Phase IIIb study of durvalumab plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CANTABRICO): preliminary efficacy results. ESMO 2022; Poster 1532 P. 2. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Stastenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. ESMO Open. 2022; 7 (2): 100408. 3. Paz-Ares L et al., Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019; 394(10212): 1929 – 1939. 4. Goldman JW, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(1): 51 – 65.

Der Originalbeitrag wurde erstmals in «Onkologische Welt 1/2023» veröffentlicht.