

05. Oktober 2017

NSCLC: Durvalumab und Osimertinib mit überzeugenden Phase-III-Studienergebnissen

Aktuelle Ergebnisse wichtiger Phase-III-Studien bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zeigen: Durvalumab und Osimertinib erhöhen den Therapieerfolg für Patienten mit NSCLC in unterschiedlichen Krankheitsstadien.

Als erste immunonkologische Substanz zeigte der Checkpoint-Inhibitor Durvalumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC im Stadium III einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo. Der PD-L1-Inhibitor verlängerte in der PACIFIC-Studie das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) gegenüber dem Kontrollarm signifikant um 11 Monate (HR 0,52) (i). Die Ergebnisse der FLAURA-Studie zum EGFR-Tyrosinkinasehemmer (TKI) Osimertinib machen dessen hohes Potenzial als eine neue Standardbehandlung im Rahmen der Erstlinientherapie von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC (Stadium IV) mit EGFR-Mutation deutlich: Das mediane PFS lag bei erstmals erreichten 19 Monaten im Vergleich zu 10 Monaten unter Erlotinib oder Gefitinib (HR 0,46) (ii). Des Weiteren offenbarten die vorläufigen Ergebnisse der MYSTIC-Studie, dass weiterer Forschungsbedarf besteht, um die NSCLC-Therapie voranzubringen. Im Stadium IV des NSCLC hatten sich in der Studie weder eine Durvalumab-Monotherapie, noch eine Kombinationstherapie aus Durvalumab und Tremelimumab im Hinblick auf das PFS als überlegen gegenüber Placebo erwiesen (iii).

„Die bisherigen Ergebnisse der PACIFIC-Studie sind sehr beeindruckend und vielversprechend. Denn bislang haben wir in der Therapie von Patienten mit NSCLC im Stadium III nur eingeschränkte Optionen“, machte PD Dr. Niels Reinmuth, München-Gauting, im Rahmen einer Pressekonferenz von AstraZeneca auf dem diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) deutlich. „Die neuen Daten stimmen uns sehr optimistisch, dass der Einsatz des Prüfmedikaments Durvalumab in dieser Phase des NSCLC wesentlich dazu beitragen kann, die Prognose der Patienten zu verbessern – ein Ergebnis, auf das wir seit vielen Jahren gewartet haben.“

Wie kürzlich auf dem Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) vorgestellt, erreichten die Teilnehmer in der PACIFIC-Studie unter einer Durvalumab-Monotherapie ein PFS von 16,8 Monaten gegenüber 5,6 Monaten unter Placebo (Hazard Ratio (HR) 0,52; 95%-KI: 0,42-0,65; $p < 0,0001$). Dieser PFS-Benefit wurde in allen prä-spezifizierten Subgruppen beobachtet, einschließlich des PD-L1-Expressionsstatus. Die objektive Ansprechrates (ORR) betrug im Durvalumab-Arm 28,4% ($p < 0,001$), im Kontrollarm lag sie bei 16% ($p < 0,001$). Zudem verzögerte sich unter Durvalumab im Vergleich zu Placebo die Zeit bis zur Bildung von Fernmetastasen und bis zum Tod (1).

Zu den häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (UE) unter Durvalumab zählten Husten (35,4% vs. 25,2% unter Placebo), Pneumonitis/ Strahlenpneumonitis (33,9% vs. 24,8%), Fatigue (23,8% vs. 20,5%), Dyspnoe (22,3% vs. 23,9%) und Durchfall (18,3% vs. 18,8%). 29,9% der Patienten erlitten ein UE mit Schweregrad 3 oder 4 (vs. 26,1% unter Placebo). 15,4% der Patienten brachen die Behandlung wegen UE ab (vs. 9,8% unter Placebo).

Neue Daten zur Erstlinienbehandlung bei EGFR-Mutation

„Bei Patienten mit positivem EGFR-Mutationsstatus im Stadium IV erwies sich Osimertinib hinsichtlich PFS,

Verträglichkeit und ZNS-Kontrollrate als deutlich vorteilhafter gegenüber den bisherigen TKI der ersten Generation“, beschrieb Prof. Dr. Frank Griesinger, Oldenburg, die Ergebnisse der FLAURA-Studie. „Sobald die erweiterte Indikation vorliegt, gibt es gute Gründe, die wirksamste Substanz bereits in der Erstlinie einzusetzen. Damit könnte Osimertinib ein neuer Standard bei lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit EGFR-Mutation werden.“

Wie Daten vom diesjährigen ESMO-Kongress zeigen, führte die Behandlung mit Osimertinib (80 mg QD) gegenüber den TKI Erlotinib (150 mg QD) oder Gefitinib (250 mg QD) in der Erstlinientherapie dieser Patienten zu einer Verlängerung des PFS um 8,7 Monate. Das mittlere PFS lag bei erstmals erreichten 18,9 Monaten im Vergleich zu 10,2 Monaten im Kontrollarm (HR 0,46; 95%-KI: 0,37-0,57; $p < 0,0001$). Die Überlegenheit zeigte sich in allen Subgruppen und schließt Patienten mit und ohne Hirnmetastasen ein. Zudem zeigten sich unter Osimertinib klinisch bedeutsame Vorteile auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben (2).

Von den Patienten unter Osimertinib wiesen 33,7% ein unerwünschtes Ereignis (UE) mit Schweregrad ≥ 3 auf. Im Vergleichsarm betrug dieser Anteil 44,8%. 13,3% der Patienten unter Osimertinib erlitten ein zum Behandlungsabbruch führendes UE. Im Vergleichsarm war deren Anteil mit 18,1% größer. Die häufigsten UE unter Osimertinib waren Durchfall (58% (2% mit Schweregrad ≥ 3)) und trockene Haut (32% (< 1% mit Schweregrad ≥ 3)). Im Vergleichsarm waren dies ebenfalls Durchfall (57% (3% mit Schweregrad ≥ 3)) sowie akneiforme Dermatitis (48% (5% mit Schweregrad ≥ 3)).

MYSTIC: co-primärer Endpunkt PFS nicht erreicht

Diskutiert wurden im Rahmen der Pressekonferenz auch die Ergebnisse der MYSTIC-Studie. In der Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen NSCLC führte die Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab nicht zu einem verbesserten PFS gegenüber einer platinbasierten Standardchemotherapie. In diesem Anwendungsgebiet hätte auch eine Monotherapie mit Durvalumab den vorab definierten Grenzwert für einen PFS-Vorteil gegenüber einer Standardchemotherapie nicht erreicht. Dieser sekundäre Endpunkt wurde aber formell noch nicht ausgewertet (3).

„Auch wenn die Daten zum PFS nicht zufriedenstellend waren, sind wir sehr gespannt auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, die voraussichtlich im kommenden Jahr vorgestellt werden. Denn ein nicht nachgewiesener PFS-Benefit bedeutet nicht automatisch ein negatives Outcome beim Gesamtüberleben. Auch wenn in der Onkologie das PFS häufig als Surrogatendpunkt für das OS genutzt wird, ist die Frage nach einer möglichen Korrelation zwischen beiden Endpunkten für den neuen Ansatz der Checkpoint-Inhibition noch unbeantwortet“, erklärte Reinmuth.

Großes Engagement in der Onkologie

„Wir stecken sehr viel Wissen und Energie in die Entwicklung neuer Ansätze, um die Prognose für Menschen mit NSCLC und anderen Krebserkrankungen nachhaltig zu verbessern“, unterstrich Dr. Karl Matussek, Vice President Oncology AstraZeneca Deutschland. „Alleine in diesem Jahr konnten wir Ergebnisse aus fünf Phase-III-Studien bei Eierstock-, Brust- und Lungenkrebs erhalten, was unser Engagement in der Onkologie verdeutlicht.“

(i) Paz-Ares L et al. ESMO-Kongress 2017, Oral Presentation: PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled Phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy in patients with Stage III, locally advanced, unresectable NSCLC

(ii) Ramalingam SS et al. ESMO-Kongress 2017, Oral Presentation: Osimertinib vs standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA

(iii) AstraZeneca-Pressemitteilung 27. Juli 2017, abrufbar unter: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/astrazeneca-reports-initial-results-from-the-ongoing-mystic-trial-in-stage-iv-lung-cancer-27072017.html>

Quelle: AstraZeneca

Literatur:

(1) Paz-Ares L et al. ESMO-Kongress 2017, Oral Presentation: PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled Phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy in patients with Stage III, locally advanced, unresectable NSCLC

(2) Ramalingam SS et al. ESMO-Kongress 2017, Oral Presentation: Osimertinib vs standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA

(3) AstraZeneca-Pressemitteilung 27. Juli 2017, abrufbar unter: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/astrazeneca-reports-initial-results-from-the-ongoing-mystic-trial-in-stage-iv-lung-cancer-27072017.html>