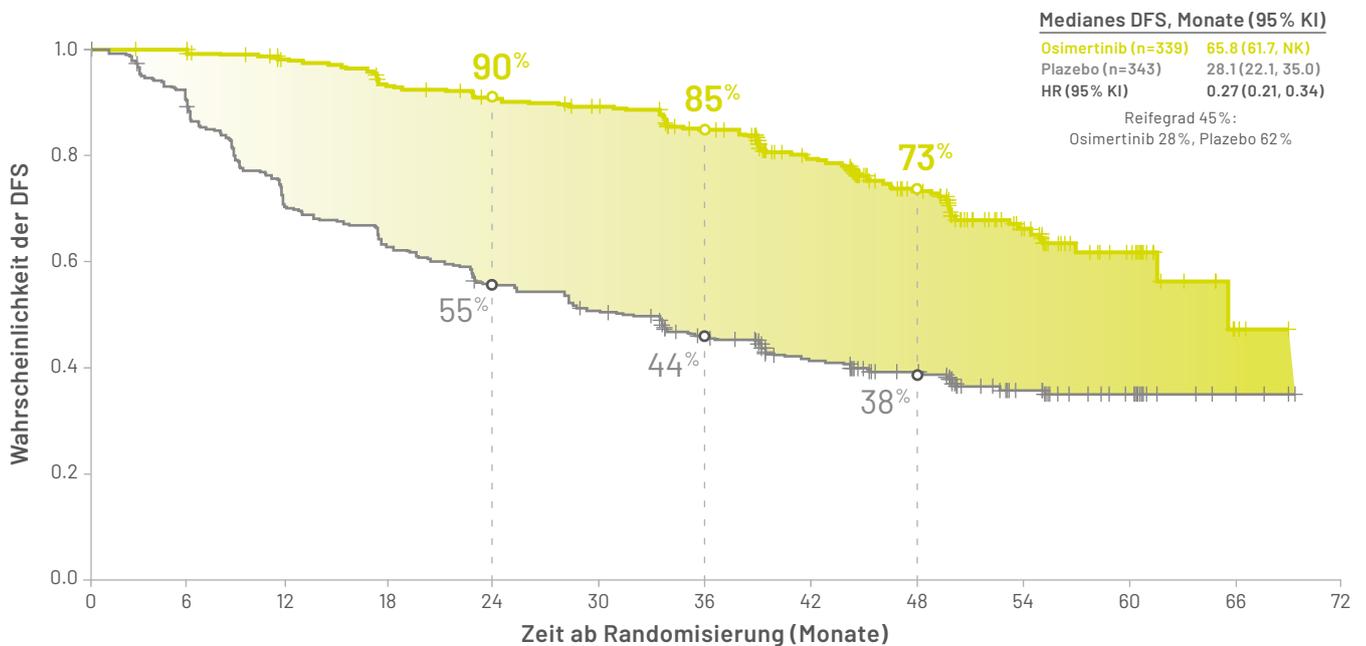


Osimertinib (TAGRISSO®) als adjuvante Behandlung bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit EGFR-Mutation nach vollständiger Tumorresektion¹

Update der ADAURA-Studie vom ESMO 2022 kommentiert von zwei Schweizer Onkologen²

Die Phase-III-Studie ADAURA führte im Januar 2021 zur Zulassung von Osimertinib (TAGRISSO®) für die adjuvante Behandlung bei epidermalemem Wachstumsfaktorrezeptor-mutiertem (EGFRm), nicht plattenepithelialelem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) nach vollständiger Tumorresektion.¹⁻³ Am ESMO 2022 wurden nach zwei Jahren zusätzlicher Nachbeobachtungszeit die aktualisierten Daten präsentiert.² Prof. Schmid und PD Dr. Wannesson diskutieren das Update der ADAURA-Studie im Kontext des klinischen Alltags.

Krankheitsfreies Überleben (DFS) in der Gesamtpopulation (IB-IIIa)²



PatientInnen unter Risiko	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Osimertinib 339	316	307	289	278	270	249	201	139	73	33	5	0	0
Plazebo 343	288	230	205	181	162	137	115	84	48	25	4	0	0

DFS: disease free survival, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NK: nicht kalkulierbar

	Stadium IB	Stadium II	Stadium IIIa
4 Jahres DFS-Rate, % (95% KI)			
Osimertinib	80 (69, 87)	75 (65, 83)	66 (55, 75)
Plazebo	60 (49, 69)	43 (34, 52)	16 (10, 24)
Gesamt HR (95% KI)	0.44 (0.25, 0.76)	0.33 (0.21, 0.50)	0.22 (0.15, 0.31)

Tabelle 1: Krankheitsfreies Überleben (DFS) nach Stadien (AJCC / UICC 8. Auflage⁵)²

AJCC: American Joint Committee on Cancer, DFS: disease free survival, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, UICC: Union for International Cancer Control



Prof. Dr. med. Mathias Schmid,
Chefarzt für Medizinische Onkologie und Hämatologie,
Stadtspital Zürich (Triemli und Waid)

PD Dr. med. Luciano Wannesson,
Stv. Leiter der Klinik für Onkologie des onkologischen
Institutes der Südschweiz (EOC)

Welche Bedeutung haben die neuen Langzeit-ADAURA-Daten für Ihre NSCLC-PatientInnen mit EGFRm nach vollständiger Tumorresektion?

PD Dr. Wannesson: Die primäre ADAURA-Datenanalyse von 2020 überzeugte mit einer beachtlichen Reduktion des Krankheitsrückfalls- oder Todesrisikos um 83%.³ Meiner Meinung nach haben bereits diese Daten für viele Ärzte Osimertinib zum Behandlungsstandard im adjuvanten Setting gemacht. Die aktuellen ADAURA-Daten bestätigen den enormen Nutzen von Osimertinib als Standardtherapie für die besagte Patientengruppe. Im Stadium II/ IIIA verringerte sich das Risiko eines Wiederauftretens der Erkrankung und des Todes um 77%.² Insbesondere im Stadium III waren rund 70 % der PatientInnen nach vier Jahren krankheitsfrei, während dies in der Placebo-Gruppe für weniger als 20 % zutraf.^a Darüber hinaus konnte ein Unterschied von rund 10 % bei der Wahrscheinlichkeit eines ZNS-Rückfalls zwischen der Behandlung mit Placebo vs. Osimertinib beobachtet werden.² Hirnmetastasen sind für die PatientInnen gravierend, da sie einen enormen Einfluss auf die Lebensqualität haben.⁴

Prof. Schmid: Ich bin froh, dass mit dem aktuellen 36-Monats-Update die 24-Monats-Daten (von 2020*) bestätigt wurden.^{2,3} Die angepasste Therapiestrategie bei der betroffenen Patientengruppe wird bekräftigt und hat auch die Diskussion mit den Krankenversicherungen erleichtert. Doch es bleibt die Fragen offen, ob die Behandlungsdauer weiter verlängert werden sollte.^b

Werden sich die alten Behandlungsparadigmen bei PatientInnen im Stadium IB (Staging gemäss AJCC / UICC 8. Auflage⁵)² mit den aktuellen ADAURA-Daten ändern?

Prof. Schmid: Das Stadium IB umfasst eine genau definierte Patientengruppe mit einer Tumorgrosse von bis zu 4 cm, die

Sehen Sie hier das komplette
Videointerview mit Prof. Schmid &
PD Dr. Wannesson



auch ohne Behandlung gute Überlebensdaten aufweist. Rund 50 % der Betroffenen sind nach einer kurativen Operation geheilt, aber dennoch erleiden 50 % einen Rückfall.^c Meiner Meinung nach besteht daher kein Zweifel, dass wir auch das Stadium IB dank der guten Verträglichkeit von Osimertinib in die adjuvante Therapie miteinbeziehen sollten.² Die Hazard Ratio beträgt bei den IB-Betroffenen im ADAURA-Update 0.4 (Tabelle 1), was an der Wirksamkeit des Medikamentes und an den vergleichsweise guten Überlebenschancen der Gruppe liegt.² Es ist also auch für diese PatientInnen sehr wichtig, früh auf EGFR Mutationen getestet zu werden.

PD Dr. Wannesson: Ich bin absolut einverstanden, dass PatientInnen im Stadium IB in die Empfehlungen für die adjuvante Behandlung mit Osimertinib aufgenommen werden sollten. Die Risikoreduktion ist auch in diesem Stadium wirklich relevant und wird mit den getrennt verlaufenden Kurven beim krankheitsfreien Überleben (DFS) der Osimertinib- bzw. Placebo-Gruppe in den 4-Jahres-Daten bestätigt.²

Wenn Sie Osimertinib in der adjuvanten Phase einsetzen, schränken Sie sich für die nachfolgenden Behandlungsmöglichkeiten ein?

PD Dr. Wannesson: Dies stellt meiner Meinung nach kein Problem dar. Bei einem Rezidiv während der adjuvanten Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapie handelt es sich wahrscheinlich um PatientInnen, die primär sowieso nicht auf Osimertinib an-

sprechen. Andererseits gibt es PatientInnen, die einen Rückfall nach abgeschlossener Behandlung erleiden. In diesem Fall sehe ich keinen Grund, weshalb Osimertinib nicht erneut wirksam eingesetzt werden sollte.^d

Prof. Schmid: Ich sehe ebenfalls keinen Grund, weshalb PatientInnen nicht erneut auf Osimertinib ansprechen sollten. Ein anderer wichtiger Faktor ist die Zeit. Wenn man bedenkt, wie schnell heutzutage neue Therapien bei Lungenkrebs verfügbar werden, Sorge ich mich nicht um zukünftige Therapieoptionen. Im Gegenteil: Für mich ist es absolut klar, meine PatientInnen dem hohen Rückfallrisiko nicht auszusetzen, wenn man dies mit einer Osimertinib Behandlung verringern kann.²

Was bedeuten die aufkommenden, (neo-)adjuvanten Immuntherapien für PatientInnen mit resektablem EGFRm NSCLC?

Prof. Schmid: Je mehr Medikamente wir zur Verfügung haben, desto grösser sind die Therapiemöglichkeiten. Wir wissen aber bereits aus dem metastatischen Setting, dass PatientInnen mit EGFR-mutiertem NSCLC schlecht auf die Immuntherapie (IO) ansprechen. IO-Studien in NSCLC Frühstadien waren nicht für EGFR-mutierte PatientInnen aus-

gerichtet und zeigten einen erheblich geringeren Nutzen (im Vergleich zu Osimertinib*), oder diese PatientInnen waren gar ausgeschlossen.⁸⁻¹⁰ Ausserdem kann die IO in Kombination mit Osimertinib zu einer hohen Toxizität führen.¹¹ Besonders im kurativen Setting ist eine erhöhte Toxizität gefährlich, deshalb gibt es keinen Grund für die adjuvante IO, insbesondere nicht in Kombination mit einer EGFR-Hemmung. Ich möchte daher wirklich dazu aufrufen, PatientInnen frühzeitig, bereits vor der Resektion, auf Treibermutationen zu untersuchen. Dies auch, um unnötige Therapien zu verhindern.

PD Dr. Wannesson: Davon bin ich auch überzeugt. Eine Ausnahme mache ich bei EGFRm-PatientInnen, bei denen die TKI-Therapie nicht indiziert ist, wie etwa im inoperablen Stadium III nach Radiochemotherapie. In dieser Situation setze ich die IO auch für EGFRm PatientInnen ein. Bezüglich EGFR-Testung haben wir sowie viele andere Institutionen hier in der Schweiz und im Ausland glücklicherweise bereits auf Reflextestung in Frühstadien umgestellt. Die frühe Testung anhand einer diagnostischen Biopsie ist essentiell für die Behandlungsplanung und ich denke, dies ist die Zukunft.

*Anmerkung der Redaktion

ADJUVANT TAGRISSO® transformiert die Behandlungsmöglichkeiten des resezierbaren NSCLC²

ESMO NCCN ASCO
RECOMMENDED¹⁴

DFS



Geringeres Rezidivrisiko²

-73 % Senkung des Risikos für ein Rezidiv oder Tod gegenüber dem Kontrollarm im Stadium IB-IIIa (HR=0.27 [95 % KI: 0.21-0.34])



Weniger Fernmetastasen²

-59 % Senkung des relativen Risikos für Fernmetastasen durch ADJUVANT TAGRISSO® (15 % vs. 37 % im TAGRISSO®- gegenüber dem Kontrollarm)

ZNS



Weniger ZNS-Rezidive²

-76 % Senkung des Risikos für Hirn-Metastasen mit ADJUVANT TAGRISSO® gegenüber dem Kontrollarm im Stadium II-IIIa (HR=0.24 [95 % KI: 0.14, 0.42])

Anmerkungen seitens AstraZeneca: Die hier präsentierten Informationen widerspiegeln die unabhängigen Meinungen und Erfahrungen der Autoren und nicht unbedingt die von AstraZeneca. Alle in dieser Publikation erwähnten Präparate sollten im Einklang mit der vom Hersteller publizierten Fachinformation eingesetzt werden. **a** Mit Osimertinib betrug die 4-Jahres-DFS-Rate (95 % KI) bei PatientInnen im Stadium IIIa 66 % (55, 75), bei der Placebogruppe 16 % (10, 24). **b** Gemäss Swissmedic Zulassung ist die Behandlungsdauer auf 3 Jahre beschränkt. **c** Die 5-Jahres-Rezidivrate beim NSCLC nach Operation und adjuvanter Chemotherapie im Stadium IB beträgt 45 %. **d** 97 % der ESMO-Experten empfehlen bei einem Krankheitsrezidiv nach abgeschlossener adjuvanter Osimertinib-Behandlung eine erneute Behandlung mit Osimertinib. Bei einem Krankheitsrezidiv während der adjuvanten Osimertinib-Behandlung empfehlen sie die Beendigung von Osimertinib und eine erneute Biopsie. ⁷ Diese Publikation und deren Inhalt ist ein Beitrag von AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar, und konnte durch deren finanzielle Unterstützung realisiert werden. Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter medinfo.ch@astrazeneca.com angefordert werden. **Referenzen:** 1. TAGRISSO® Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch. 2. Tsuboi M, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from ADAURA. Presentation at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress; 2022 September 9-13; Paris, France. 3. Wu YL, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. 4. 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. Cancer Treat Rev (2016) 45:139-62. 5. Dettlerbeck FC, et al. The eighth edition lung cancer stage classification. CHEST 2017; 151(1):193-203. 6. Pignon JP, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008 26:3552-3559. 7. Passaro A, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant NSCLC. Ann Oncol. 2022 33(5):466-487. 8. Felip E, et al. Atezolizumab vs best supportive care in stage II-IIIa NSCLC with high PD-L1 expression: sub-analysis from the pivotal phase III Ipower010 study. Presentation at ELCC congress, 2022. 9. O'Brien M, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa NSCLC (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23:1274-86. 10. Forde PM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. N Engl J Med. 2022; 386:1973-1985. 11. To KKW, Fong W, Cho WCS. Immunotherapy in Treating EGFR-Mutant Lung Cancer: Current Challenges and New Strategies. Front Oncol. 2021 May 25;11:635007. 12. Remon J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Annals of Oncology 2021; 32(12):1637-42. 13. Referenziert mit der Genehmigung von NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for NSCLC V1.2023. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. Alle Rechte vorbehalten. Zugriff am 20.01.2023. NCCN gibt keinerlei Garantien in Bezug auf deren Inhalt oder Verwendung und lehnt jegliche Verantwortung für deren Verwendung in irgendeiner Weise ab. 14. Pisters K, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-IIIa Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2022; 40:1127-1130. Fachpersonen können die genannten Referenzen bei AstraZeneca AG anfordern.

TAGRISSE[®]

präziser, früher, wirksamer*



Einziger EGFR-TKI zugelassen für die Behandlung im frühen und fortgeschrittenen Stadium des EGFRm NSCLC.¹

ADJUVANT TAGRISSO^{®1}

-73% Senkung des Risikos für ein Rezidiv oder Tod gegenüber dem Kontrollarm bei Patienten mit reseziertem EGFRm NSCLC Stadium IB-IIIa^{2*}

HR=0.27 (95% KI: 0.21-0.34)²

FIRST-LINE TAGRISSO^{®1}

38.6 vs 31.8 Monate medianes OS gegenüber dem EGFR-TKI-Vergleichsarm Gefitinib/Erlotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFRm NSCLC³

HR=0.80 (95.05% KI: 0.641, 0.997; P=0.0462)³



 **TAGRISSE[®]**
osimertinib

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progressionsfreies Überleben

* Präziser: TAGRISSO[®] ist ein irreversibler Inhibitor der EGF-Rezeptoren mit aktivierenden Mutationen sowie mit EGFR-T790M-Resistenzmutation und zeigt dabei nur eine minimale Aktivität gegenüber dem Wildtyp-EGFR.^{1,4} Früher: TAGRISSO[®] ist der einzige TKI, der zur adjuvanten Behandlung beim EGFRm NSCLC in den Stadien IB-IIIa nach R0-Resektion eingesetzt werden kann.¹ Wirksamer: TAGRISSO[®] zeigte im Head-to-Head-Vergleich mit Gefitinib/Erlotinib in der FLAURA-Studie ein medianes PFS von 18,9 Monaten (vs. 10,2 Monate) und eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens auf 38,6 Monate (vs. 31,8 Monate).^{3,5}

1. Fachinformation TAGRISSO[®], www.swissmedicinfo.ch. **2.** Tsuboi M, et al; Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm), stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from ADAURA. Presentation at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress; 2022 September 9-13; Paris, France. **3.** Ramalingam SS, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC; N Engl J Med. 2020; 382:41-50. **4.** Cross DAE, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061. **5.** Soría JC et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378(2) inkl. Appendix: 113-125.

TAGRISSE[®]. 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-kleinzelligen 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. Gleichzeitige 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 Erythrodyasesthesiesyndrom, Alopezie, Urticaria. Gelegentlich, selten, sehr selten: siehe www.swissmedicinfo.ch. **Stand der Information:** September 2022. **Weitere Informationen:** www.swissmedicinfo.ch oder AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch. Fachpersonen können die genannten Referenzen bei AstraZeneca AG anfordern.