

IMFINZI[®]
durvalumabe

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Carcinoma Urotelial

A autorização de registro para o tratamento de segunda linha para carcinoma urotelial com **IMFINZI** foi baseada na taxa de resposta objetiva e durabilidade da resposta do Estudo 1108, um estudo de Fase I/II ainda em andamento. A melhora na sobrevida ou nos sintomas relacionados à doença ainda não foram estabelecidas.

A eficácia de **IMFINZI** foi avaliada na coorte de carcinoma urotelial do Estudo 1108 (NCT01693562), um estudo clínico multicêntrico, multi-coorte, aberto. No Estudo 1108, 182 pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático foram inscritos no estudo. Os pacientes tiveram progressão durante ou depois de uma terapia à base de platina, incluindo aqueles pacientes que progrediram dentro dos 12 meses em que receberam terapia na condição neoadjuvante ou adjuvante. Esses pacientes iniciaram a terapia com **IMFINZI** pelo menos 13 semanas antes da data de corte (DCO). O estudo excluiu pacientes com história de imunodeficiência; condições clínicas que necessitavam de imunossupressão sistêmica (não exceder 10 mg/dia de prednisona ou equivalente); história de reações adversas imunomediadas graves; metástases no Sistema Nervoso Central não tratadas; HIV; tuberculose ativa, ou infecção pelo vírus da hepatite B ou C. Todos os pacientes receberam **IMFINZI** 10 mg/kg através de infusão intravenosa a cada duas semanas por até 12 meses ou até o aparecimento de toxicidade inaceitável ou confirmação de progressão da doença. As avaliações do tumor foram realizadas nas Semanas 6, 12 e 16, e então a cada 8 semanas no primeiro ano e a cada 12 semanas a partir de então. Os principais desfechos de eficácia considerados foram a Taxa de Resposta Objetiva (ORR) de acordo com o RECIST v1.1, avaliado pela Revisão Central Cega Independente (BICR) e a Duração da Resposta (DoR).

A mediana da idade foi 67 anos (limites: 34 a 88), 72% eram homens, 64% eram brancos. Sessenta e seis por cento (66%) apresentavam metástase visceral (ossos, fígado ou pulmão), incluindo 34% com metástase hepática. Metástase apenas em linfonodos estava presente em 13% dos pacientes. Sessenta e seis por cento (66%) dos pacientes apresentaram status de desempenho ECOG de 1 e 41% dos pacientes apresentaram depuração basal da creatinina <60 mL/min. O escore de risco de Bellmunt (que inclui o status de desempenho

ECOG, hemoglobina basal e metástases hepáticas) foi de 0 em 23%, 1 em 38%, 2 em 29% e 3 em 9% dos pacientes. Vinte por cento (20%) dos pacientes apresentaram progressão da doença após a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante contendo platina, como única linha de terapia prévia. Setenta por cento (70%) dos pacientes receberam cisplatina anterior, 30% apresentaram carboplatina prévia e 35% receberam 2 ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica.

As amostras do tumor foram avaliadas para a expressão de PD-L1 nas células tumorais (TC) e células imunes (IC) utilizando o teste PD-L1 da Ventana (clone SP263). Todos os testes foram realizados prospectivamente em um laboratório central. Dos 182 pacientes, 52% foram classificados como PD-L1 alto (se ICs envolvem > 1% da área do tumor, TC \geq 25% ou IC \geq 25%; se ICs envolvem \leq 1% da área do tumor, TC \geq 25% ou IC = 100%), 40% como PD-L1 baixo/negativo (não atenderam os critérios para PD-L1 alto) e as amostras de 8% foram inadequadas para avaliação.

A Tabela 1 resume os resultados na coorte de carcinoma urotelial do Estudo 1108. A mediana da duração do acompanhamento para esta coorte foi de 5,6 meses. Dos 37 pacientes que receberam apenas terapia neoadjuvante ou adjuvante antes da entrada no estudo, nove pacientes (24%) responderam.

Do total de 31 pacientes respondedores, 45% tinham respostas em andamento de 6 meses ou mais e 16% tinham resposta em andamento de 12 meses ou mais.

Tabela 1. Resultados de Eficácia na coorte de carcinoma urotelial do Estudo 1108

Parâmetro de Eficácia¹	Todos os Pacientes (N=182)	PD-L1 Alto (N=95)	PD-L1 Baixo/negativo (N=73)	PD-L1 NE (N=14)
Taxa de Resposta Objetiva pela BICR, n (%) (IC 95%)	31 (17%) (11,9, 23,3)	25 (26%) (17,8, 36,4)	3 (4%) (0,9, 11,5)	3 (21%) (4,7, 50,8)
Resposta Completa, n	5	3	1	1
Resposta Parcial, n	26	22	2	2
Mediana da Duração da Resposta, meses, limites	NA (0,9+, 19,9+)	NA (0,9+, 19,9+)	12,3 (1,9+, 12,3)	NA (2,3+, 2,6+)
BICR = Revisão Central Cega e Independente NE = Não Estimado NA = Não Atingido + = Denota um valor censurado				

Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)

A eficácia de **IMFINZI** foi avaliada no estudo PACIFIC (NCT02125461), um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo em pacientes com CPNPC estágio III irressecável. Neste estudo que suportou o registro desta indicação, **IMFINZI** foi administrado em pacientes que apresentaram um status de desempenho ECOG de 0 ou 1 após terem sido tratados por no mínimo 2 ciclos de quimioterapia à base de platina concomitante à radioterapia, que deveriam ter sido concluídos dentro de 42 dias antes da administração da primeira dose de **IMFINZI**. O ciclo final de quimioterapia deveria ter terminado antes ou concomitantemente à dose final de radioterapia. A consolidação da quimioterapia após radioterapia não foi permitida, mas a administração de quimioterapia antes da radioterapia foi aceitável.

O estudo excluiu os pacientes que tiveram progressão após a terapia de quimiorradiação concomitante, pacientes com doença autoimune ativa ou previamente documentada dentro de 2 anos após o início do estudo ou pacientes com condições médicas que requereram imunossupressão sistêmica. A randomização foi estratificada por gênero, idade (<65 anos *versus* ≥ 65 anos) e tabagismo (fumante *versus* não fumante). Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receber **IMFINZI** 10 mg/kg ou placebo por infusão intravenosa a cada 2 semanas por até 12 meses ou até toxicidade inaceitável ou progressão confirmada da doença por RECIST v1.1. As avaliações dos status tumorais foram realizadas a cada 8 semanas. Os desfechos primários do estudo foram a PFS conforme avaliado por BICR de acordo com critério RECIST 1.1 e OS. Os desfechos de eficácia secundários incluíram a ORR e DoR avaliadas por BICR.

Um total de 713 pacientes foram randomizados: 476 pacientes para o braço de **IMFINZI** e 237 para o braço do placebo. As características da população do estudo foram: idade mediana de 64 anos (faixa de 23 a 90); 70% homens; 69% brancos e 27% asiáticos; 16% atualmente fumantes, 75% ex-fumantes e 9% nunca fumantes; 51% com status de desempenho WHO de 1; 53% com Estágio IIIA e 45% foram Estágio IIIB; 46% com histologia escamosa e 54% com histologia não escamosa. Todos os pacientes receberam radioterapia definitiva conforme o protocolo, dos quais 92% receberam uma dose de radiação total de 54 Gy a 66 Gy; 99% dos pacientes receberam quimioterapia concomitante à base de platina (55% quimioterapia baseada em cisplatina, 42% em carboplatina e 2% alternada entre cisplatina e carboplatina).

Em uma análise pré-especificada para OS com base em 299 eventos (61% do total de eventos planejados), o estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na OS em pacientes randomizados para **IMFINZI** comparado ao placebo. A análise pré-especificada da PFS com base em 371 eventos (81% do total de eventos planejados) demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS em pacientes

randomizados para **IMFINZI** em comparação com placebo. Os resultados são apresentados na Tabela 2 e nas Figuras 1 e 2.

Tabela 2. Resultados de Eficácia para o Estudo PACIFIC

Desfecho	IMFINZI (N=476)¹	Placebo (N=237)¹
Sobrevida global (OS)²		
Número de óbitos	183 (38%)	116 (49%)
Mediana em meses (IC 95%)	NA (34,7; NA)	28,7 (22,9; NA)
Razão de Risco (HR) (IC 95%) ³	0,68 (0,53; 0,87)	
Valor-p bicaudal ^{3,4}	0,00251	
Sobrevida livre de progressão (PFS)^{5,6}		
Número (%) de pacientes com evento	214 (45%)	157 (66%)
Mediana em meses (IC 95%)	16,8 (13; 18,1)	5,6 (4,6; 7,8)
Razão de Risco (HR) (IC 95%) ^{3,7}	0,52 (0,42; 0,65)	
Valor de p (log-rank) ^{3,8}	<0,0001	

¹ Entre a população com intenção de tratamento (ITT), 7% no braço **IMFINZI** e 10% no grupo placebo apresentaram doença não mensurável avaliada por BICR de acordo com RECIST v1.1

² Os resultados do OS são baseados na análise interina de OS realizada em 299 eventos do OS, que ocorreram 46 meses após o início do estudo

³ Estratificados por gênero, idade e tabagismo

⁴ Comparado com α atribuído de 0,00274 (função de consumo Lan-DeMets que se aproxima do limite de O'Brien Fleming) para análise interina

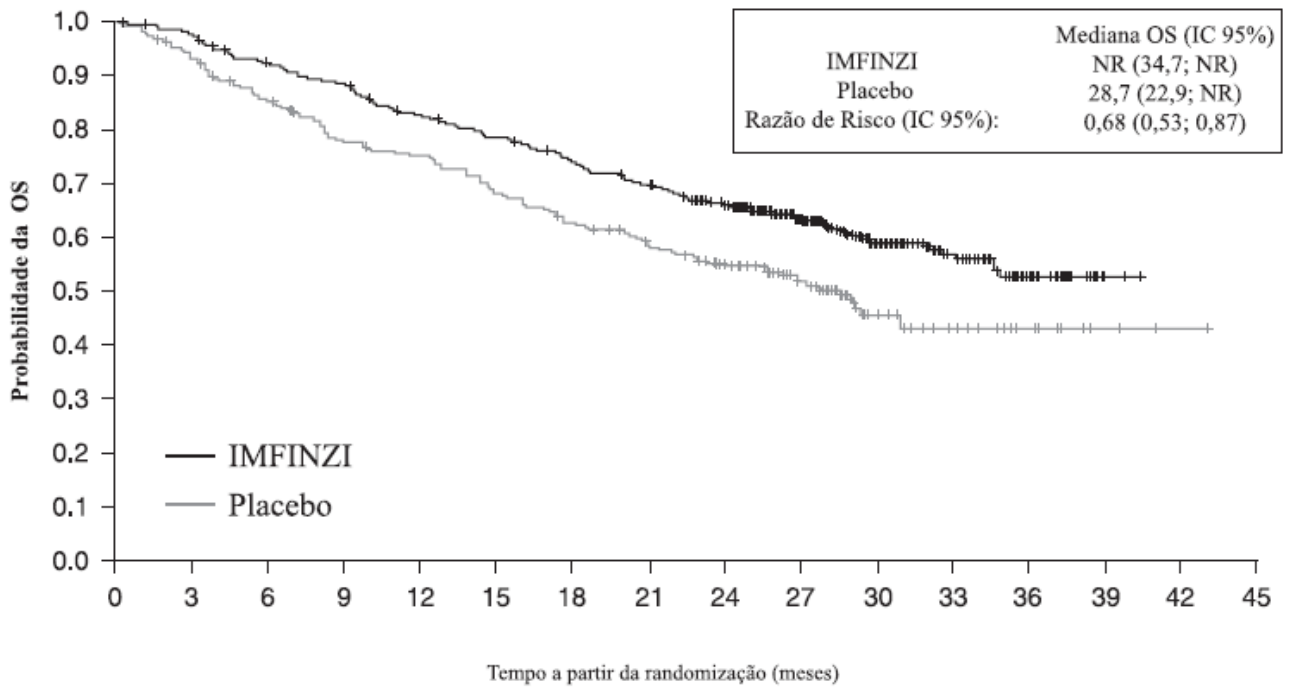
⁵ Conforme avaliado por BICR RECIST v1.1

⁶ Os resultados do PFS são baseados na análise interina do PFS, realizada em 371 eventos do PFS, que ocorreram 33 meses após o início do estudo

⁷ Estimador Pike

⁸ Comparado com α atribuído de 0,011035 (função de consumo de Lan-DeMets aproximando o limite de O'Brien Fleming) para análise interina

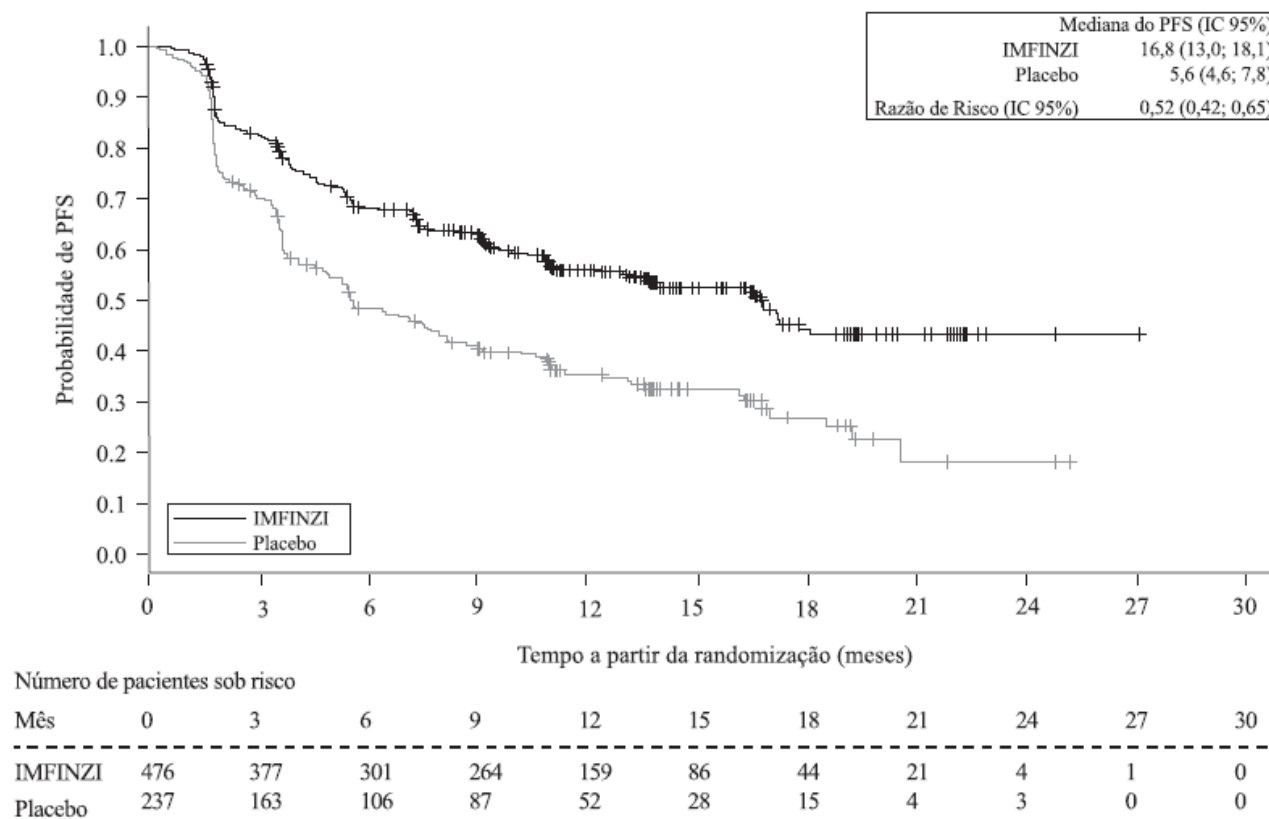
Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida global (OS) no estudo PACIFIC



Número de pacientes sob risco

Mês	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
IMFINZI	476	464	431	415	385	364	343	319	274	210	115	57	23	2	0	0
Placebo	237	220	198	178	170	155	141	130	117	78	42	21	9	3	1	0

Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida livre de progressão (PFS) no estudo PACIFIC



Câncer de Pulmão de Pequenas Células (CPPC)

O estudo CASPIAN (NCT03043872) foi desenhado para avaliar a eficácia de **IMFINZI** em combinação com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina. CASPIAN foi um estudo randomizado, aberto, multicêntrico com 805 pacientes com câncer de pulmão de pequenas células em estágio extensivo (CPPC-EE) que não receberam tratamento prévio e com status de desempenho OMS de 0 ou 1, aptos a receberem um regime de quimioterapia à base de platina como tratamento de primeira linha para CPPC, com expectativa de vida ≥ 12 semanas, pelo menos uma lesão alvo pelo RECIST 1.1 com funções de órgãos e da medula óssea adequados. Pacientes com metástases cerebrais assintomáticas ou tratadas foram elegíveis. O estudo excluiu pacientes com histórico de radioterapia torácica; histórico de imunodeficiência primária ativa; distúrbios autoimunes incluindo síndrome paraneoplásica (SPN); distúrbios autoimunes ou inflamatórios ativos ou previamente documentados; uso de imunossuppressores sistêmicos dentro de 14 dias antes da primeira dose do tratamento, exceto dose fisiológica de corticosteroides sistêmicos; tuberculose ativa ou infecção por hepatite B ou C ou HIV; ou pacientes que receberam vacina viva atenuada dentro de 30 dias antes ou após o início de **IMFINZI**.

A randomização foi estratificada pela terapia planejada à base de platina no ciclo 1 (carboplatina ou cisplatina). A avaliação da eficácia de CPPC baseou-se na comparação entre:

- **IMFINZI** 1500 mg + carboplatina (ASC 5 ou 6 mg/mL/min) ou cisplatina (75-80 mg/m²) no Dia 1 e etoposídeo (80-100 mg/m²) por via intravenosa nos Dias 1, 2 e 3 de cada ciclo de 21 dias por um máximo de 4 ciclos, seguidos por **IMFINZI** 1500 mg a cada 4 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou
- carboplatina (ASC 5 ou 6 mg/mL/min) ou cisplatina (75-80 mg/m²) no Dia 1 e etoposídeo (80-100 mg/m²) por via intravenosa nos Dias 1, 2 e 3 de cada ciclo de 21 dias, por 4-6 ciclos.

Para os pacientes que receberam **IMFINZI** em combinação com etoposídeo e carboplatina ou cisplatina, o etoposídeo, a carboplatina ou cisplatina foram limitados a 4 ciclos a cada 3 semanas após a randomização. A monoterapia com **IMFINZI** continuou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A administração de **IMFINZI** em monoterapia foi permitida, além da progressão da doença se o paciente estivesse clinicamente estável e obtendo benefício clínico conforme determinado pelo investigador.

O grupo randomizado para receber carboplatina ou cisplatina e etoposídeo foi autorizado a receber um total de até 6 ciclos de etoposídeo e carboplatina ou cisplatina. Após a conclusão da quimioterapia, a irradiação craniana profilática (ICP) foi permitida apenas no grupo recebendo carboplatina ou cisplatina e etoposídeo, a critério do investigador. As avaliações do tumor foram realizadas na semana 6 e na semana 12 a partir da data da randomização, e então a cada 8 semanas até a progressão objetiva confirmada da doença. As avaliações de sobrevida foram realizadas a cada 2 meses após a descontinuação do tratamento.

Os desfechos primários do estudo foram Sobrevida Global (OS) de **IMFINZI** + quimioterapia vs. quimioterapia isolada. O principal desfecho secundário foi a sobrevida livre de progressão (PFS). Outros desfechos secundários foram taxa de resposta objetiva (ORR), OS em 18 meses, PFS em 6 e em 12 meses e resultados relatados pelo paciente (PRO). A PFS e a ORR foram avaliadas usando as avaliações do Investigador de acordo com o RECIST v1.1.

Em uma análise interina planejada, **IMFINZI** + quimioterapia vs quimioterapia atingiu o limiar de eficácia do desfecho primário de OS. Os resultados estão resumidos abaixo.

As características demográficas e basais da doença foram bem equilibradas entre os braços do estudo (268 pacientes no grupo com **IMFINZI** + quimioterapia e 269 pacientes no grupo com carboplatina ou cisplatina ou etoposídeo). Os dados demográficos basais da população geral do estudo foram os seguintes: homens (69,6%),

idade \geq 65 anos (39,6%), idade mediana 63 anos (intervalo: 28 a 82 anos), brancos (83,8%), asiáticos (14,5%), negros ou afro-americanos (0,9%), outros (0,6%), não hispânicos ou latinos (96,1%), tabagista atual ou ex-tabagista (93,1%), não tabagista (6,9%), OMS/ECOG PS 0 (35,2%), OMS/ECOG PS 1 (64,8%), estágio IV 90,3%, 24,6% dos pacientes receberam cisplatina e 74,1% dos pacientes receberam carboplatina. No grupo recebendo carboplatina ou cisplatina e etoposídeo, 56,8% dos pacientes receberam 6 ciclos de quimioterapia e 7,8% dos pacientes receberam ICP.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente importante na OS com **IMFINZI** + quimioterapia vs. quimioterapia isolada [HR = 0,73 (IC 95%: 0,591, 0,909), $p = 0,0047$]. **IMFINZI** + quimioterapia demonstrou uma melhora na PFS versus quimioterapia isolada [HR = 0,78 (IC 95%: 0,645, 0,936) valor p nominal = 0,0078]. Veja a Tabela 3 e a Figura 3.

Tabela 3. Resultados de eficácia para o Estudo CASPIAN

Desfechos	IMFINZI + etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n=268)	etoposídeo e carboplatina ou cisplatina (n=269)
Sobrevida Global (OS)		
Número de mortes (%)	155 (57,8)	181 (67,3)
Mediana em meses (95% IC)	13,0 (11,5; 14,8)	10,3 (9,3; 11,2)
Razão de Risco (HR) (95% IC) ^d	0,73 (0,591; 0,909)	
valor de p^c	0,0047	
OS em 12 meses (%) (95% IC)	53,7 (47,4; 59,5)	39,8 (33,7; 45,8)
OS em 18 meses (%) (95% IC)	33,9 (26,9; 41,0)	24,7 (18,4; 31,6)
Sobrevida Livre de Progressão (PFS)		
Número de eventos (%)	226 (84,3)	233 (86,6)
Mediana PFS meses (95% IC)	5,1 (4,7; 6,2)	5,4 (4,8; 6,2)
Razão de Risco (HR) (95% IC) ^d	0,78 (0,645; 0,936)	
valor de p^b	0,0078	
PFS em 6 meses (%) (95% IC)	45,4 (39,3; 51,3)	45,6 (39,3; 51,7)
PFS em 12 meses (%) (95% IC)	17,5 (13,1; 22,5)	4,7 (2,4; 8,0)
Taxa de Resposta Objetiva (ORR)		
ORR n (%) (95% IC) ^a	182 (67,9)	155 (57,6)
Resposta completa n (%)	6 (2,2)	2 (0,7)

Resposta parcial (%)	176 (65,7)	153 (56,9)
Razão de Probabilidade (95% IC) ^e	1,56 (1,095; 2,218)	
valor de p ^b	0,0136	
Duração de Resposta (DoR)		
Mediana (DoR) (meses) (95% IC) ^a	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,8; 5,3)
DoR em 12 meses (%) ^a	22,7	6,3

^a Resposta objetiva confirmada

^b Valor de p nominal. A SLP foi incluída na hierarquia de Procedimento de Testagem Múltipla (PTM) no segundo nível. Não foi possível testá-lo no PTM, visto que todos os braços precisavam alcançar significância estatística antes de passar para a PFS. A ORR não foi incluída no PTM

^c Com base na função de gasto alfa Lan-DeMets com limite do tipo O'Brien Fleming com o número real de eventos observados, os limites para declarar significância estatística são 0,0178 para um alfa total de 4% (Lan-DeMets 1983)

^d A análise foi realizada usando o teste log-rank estratificado, ajustando a terapia de platina planejada no Ciclo 1 (carboplatina ou cisplatina) e usando os testes de classificação da abordagem de associação

^e A análise foi realizada usando um modelo de regressão logística ajustando a terapia planejada no Ciclo 1 (carboplatina ou cisplatina) com IC 95% calculado por probabilidade de perfil

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (OS)

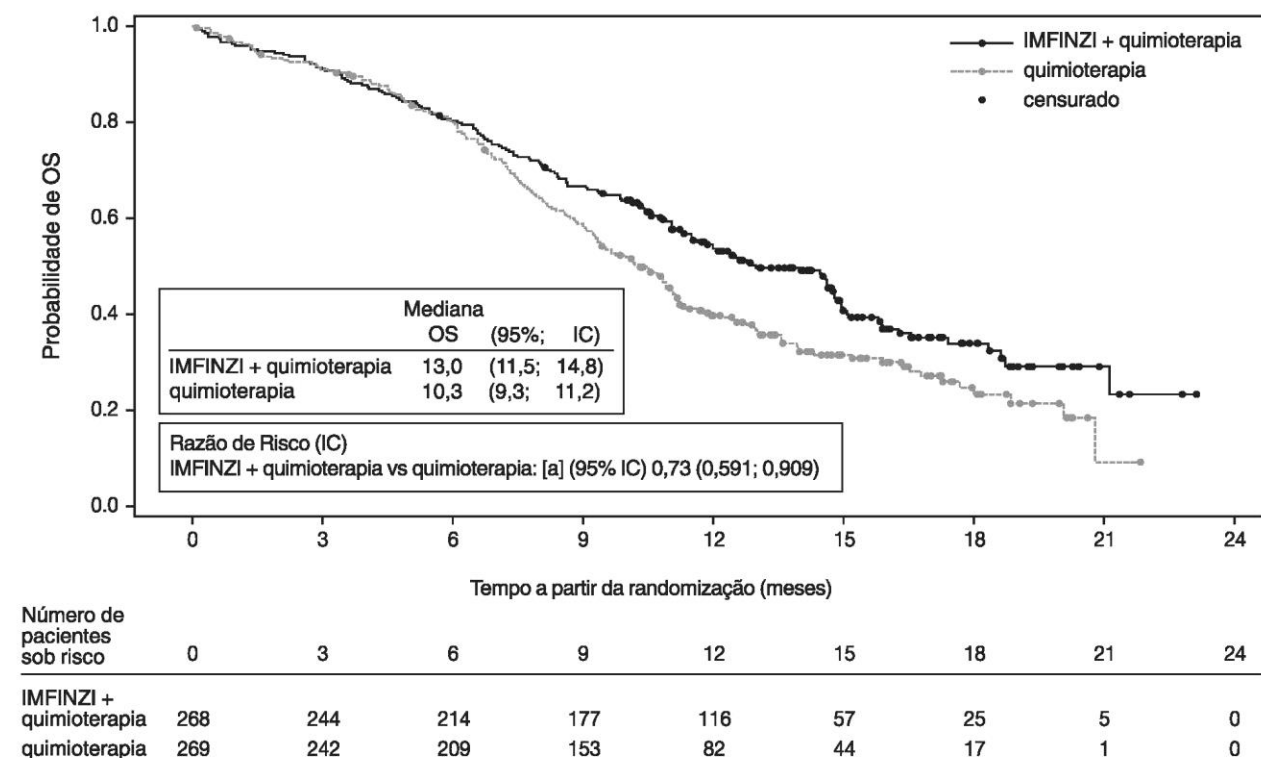
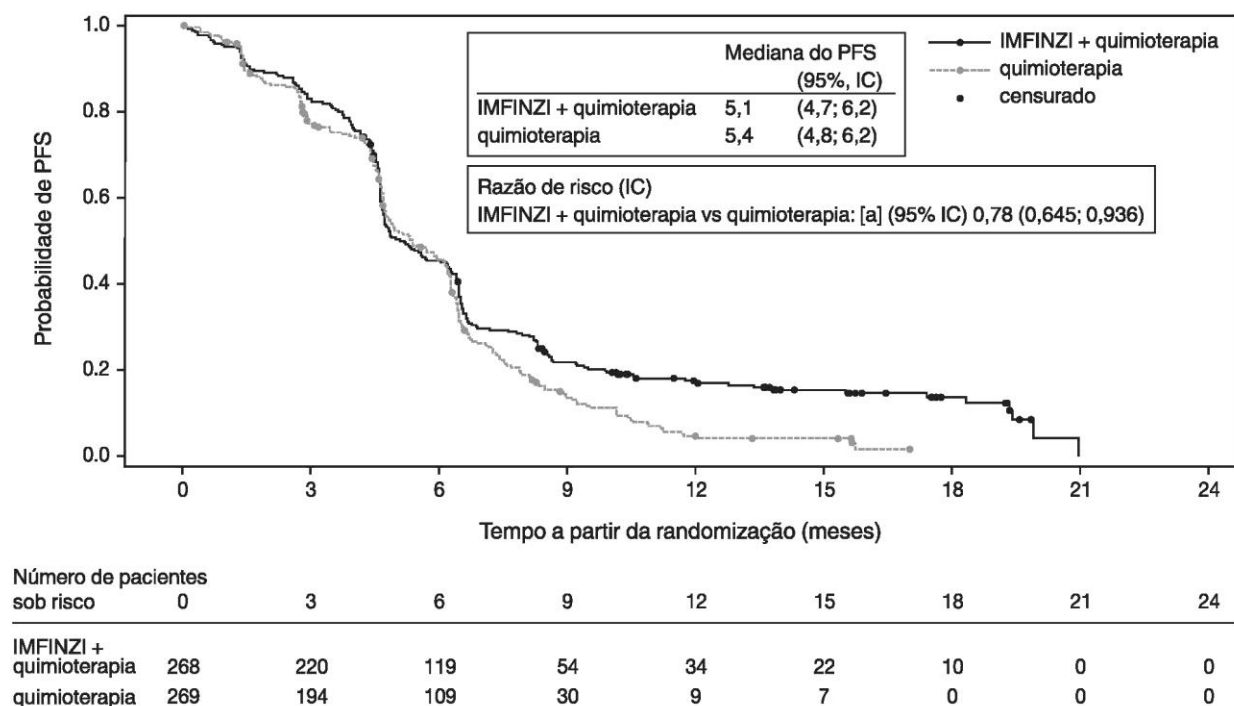


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (PFS)



Análise de subgrupos

As melhorias na Sobrevida Global em favor de pacientes que receberam **IMFINZI** + quimioterapia em comparação com aqueles que receberam quimioterapia isolada, foram consistentemente observadas nos subgrupos pré-especificados com base na demografia, região geográfica, uso de carboplatina ou cisplatina e características da doença.

Resultados relatados pelo paciente

Os sintomas, função e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) relatados pelos pacientes foram coletados usando o EORTC QLQ-C30 e seu módulo de câncer de pulmão (EORTC QLQ-LC13). Ambos os questionários foram aplicados até a segunda sobrevida livre de progressão (SLP2) ou óbito (o que ocorresse primeiro). No início, os sintomas notificados pelo paciente, as pontuações de funcionamento ou de QVRS foram comparáveis entre os braços do estudo. A conformidade foi 60% ou superior ao longo de 84 semanas no braço **IMFINZI** + quimioterapia e 20 semanas no braço apenas de quimioterapia.

Atraso no tempo de deterioração dos sintomas, funcionamento e estado de saúde global/QV

IMFINZI + quimioterapia demonstrou melhora no atraso da deterioração de uma ampla gama de sintomas, funções e estado de saúde global/QV relatados pelos pacientes em comparação com a quimioterapia isolada (ver Tabelas 4 e 5).

Tabela 4: Atraso no tempo médio da deterioração do estado de saúde global / QV e da função (EORTC QLQ-C30)^a

	Tempo até à deterioração (meses) Braço IMFINZI + quimioterapia (N=261) vs. quimioterapia isolada (N=260)
Estado Global da Saúde / QdV	8,4 vs. 7,2 0,81 (0,63; 1,05); p=0,1166
Física	8,5 vs. 6,5 0,75 (0,58; 0,97); p=0,0276
Cognitiva	8,4 vs. 6,0 0,61 (0,47; 0,78); p=<0,00001
Funcional	7,4 vs. 5,9 0,71 (0,55; 0,90); p=0,0059
Emocional	12,9 vs. 7,3 0,61 (0,46; 0,80); p=0,0003
Social	7,6 vs. 6,2 0,70 (0,55; 0,90); p=0,0048

^a Valores de p para o tempo de deterioração com base no teste de log-rank estratificado, não ajustados para multiplicidade

Tabela 5: Atraso do tempo médio da deterioração dos sintomas (EORTC QLQ-C30 e QLQ-LC13)^a

Escala de sintomas	Atraso no tempo de deterioração (meses) Braço IMFINZI + quimioterapia (N=261) vs. quimioterapia isolada (N=260)
Tosse	9,3 vs. 7,7 0,78 (0,60; 1,03); p=0,0747
Dispneia (QLQC30)	9,0 vs. 7,4 0,75 (0,57; 0,99); p=0,0406
Dispneia (QLQLC13)	6,5 vs. 5,5 0,79 (0,63; 1,01); p=0,0578
Dor	7,8 vs. 6,7 0,79 (0,62; 1,02); p=0,0718
Dor no peito	10,6 vs. 7,8 0,76 (0,58; 1,00); p=0,0464
Dor no braço ou ombro	9,9 vs. 7,5 0,70 (0,54; 0,92); p=0,0088
Dor em outras partes do corpo	7,8 vs. 6,4 0,72 (0,56; 0,92); p=0,0096
Fadiga	5,5 vs. 4,3 0,82 (0,65; 1,03); p=0,0835

Insônia	8,6 vs. 7,3 0,75 (0,57; 0,98); p=0,0349
Perda de apetite	8,3 vs. 6,6 0,70 (0,54; 0,90); p=0,0054
Constipação	11,1 vs. 7,3 0,65 (0,50; 0,86); p=0,0018
Diarreia	14,6 vs. 7,7 0,59 (0,44; 0,77); p=0,0002
Náusea/vômito	8,4 vs. 6,6 0,80 (0,63; 1,03); p=0,0809
Hemoptise	18,3 vs. 10,5 0,64 (0,47; 0,88); p=0,0049

^a Valores de p para o tempo de deterioração com base no teste de log-rank estratificado, não ajustados para multiplicidade

Alteração nos sintomas de câncer de pulmão ao longo de 12 meses (modelo misto para medidas repetidas)

IMFINZI + quimioterapia melhorou a perda de apetite, demonstrando uma diferença estatisticamente significativa na mudança média do basal *versus* quimioterapia sozinha durante o período geral de randomização até 12 meses (diferença média estimada -4,5; IC 99% -9,04; -0,04; p = 0,009) . Ambos os braços de tratamento demonstraram redução numérica dos sintomas de tosse, dor no peito, dispneia e fadiga no mesmo período de tempo.

Os resultados relatados pelo paciente devem ser interpretados no contexto do desenho do estudo aberto.

Referências Bibliográficas

Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a Phase I/II open-label study. *JAMA Oncol* 2017 Aug 17. Doi:10.1001/jamaoncol.2017.2411.

Scott J. Antonia, Augusto Villegas, Davey Daniel, David Vicente, Shuji Murakami, Rina Hui, Takayasu Kurata, Alberto Chiappori, Ki H. Lee, Maike de Wit, Byoung C. Cho, Maryam Bourhaba, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *The New England Journal of Medicine* 2018 Sep 25. Doi: 10.1056/NEJMoa1809697.

AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Durvalumab +/- tremelimumab in combination with platinum based chemotherapy in untreated extensive-stage small cell lung cancer (Caspian). *ClinicalTrials.gov* website <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03043872>. Accessed September 9, 2019.

Paz-Ares L, Jiang H, Huang Y, et al. CASPIAN: phase 3, randomized study of first-line durvalumab ± tremelimumab + platinum-based chemotherapy (CT) vs. CT alone in extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC) [poster]. Presented at: World Conference on Lung Cancer (WCLC) Congress; October 15–18, 2017; Yokohama, Japan. Abs P2.04-002.

Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. PL02.11: overall survival with durvalumab plus platinum-etoposide in first-line extensive stage SCLC: results from the CASPIAN study [presentation]. Presented at: World Conference on Lung Cancer (WCLC) Congress; September 7-10, 2019; Barcelona, SpainReference for CASPIAN