

Fortgeschrittenes Lungenkarzinom

PD-L1-Hemmung mit Durvalumab beim NSCLC im Stadium III

Hintergrund und Fragestellung: Bisher wurden Patienten mit nicht operablem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit platinbasierter Radiochemotherapie (RCT) behandelt, aber mit schlechter Prognose und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 15–30 % bzw. einer Überlebenszeit von median 28 Monaten.

Immunchemotherapeutische Ansätze, die den programmierten Zelltod durch Hemmung spezifischer Faktoren fördern, haben Wirksamkeit bei vielen Tumorentitäten gezeigt. Durvalumab, ein gegen PD-L1 („programmed cell death-ligand 1“) gerichteter IgG-Antikörper, der Apoptoseinhibitoren blockiert, konnte in präklinischen Studien der Hochregulierung dieser Inhibitoren entgegensteuern. In dieser Phase-III-Zulassungsstudie wurden Patienten mit einem inoperablen Stadium-III-NSCLC nach RCT und bei fehlendem Hinweis auf eine Progression der Erkrankung auf klinische Effekte der zusätzlichen Gabe von Durvalumab untersucht.

Antonia SJ et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24): 2342-50



Patienten und Methoden: Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie in 235 Zentren in 26 Ländern. Einbezogen wurden die Patienten innerhalb

von 42 Tagen nach der RCT. Sie wurden mit Durvalumab (10 mg/kg Körpergewicht i. v., q2w) über 12 Monate oder Placebo behandelt und alle acht Wochen untersucht (nach 1 Jahr alle 12 Wochen).

Ergebnisse: Zwischen Mai 2014 und April 2016 wurden 475 Patienten in die Durvalumab-Gruppe und 237 in die Placebo-Gruppe rekrutiert. Das mittlere Alter lag bei 64 Jahren, 70 % waren Männer. Bis März 2018 starben 183 in der Durvalumab-Gruppe und 116 unter Placebo. Der mediane Follow-up lag bei 25,2 Monaten (Spanne 0,2–43,1). TumortheraPIen nach Ende der Studienbehandlung erhielten 41 % Patienten der Durvalumab-Gruppe und 54 % unter Placebo. Die 1-Jahres-Überlebensrate der Durvalumab-Gruppe lag bei 83,1 % (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 79,4–86,2) und 75,3 % mit Placebo (95%-KI 69,2–80,4), die 2-Jahres-Überlebensrate jeweils bei 66,3 % (95%-KI 61,7–70,4) und 55,6 % (95%-KI 48,9–61,8). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 17,2 Monate (95%-KI 13,1–23,9) mit Durvalumab und 5,6 Monate (95%-KI 4,6–7,7) unter Placebo.

Schlussfolgerung der Autoren: Mit der Durvalumab-Zusatztherapie haben Patienten mit nicht operablem NSCLC im Stadium III im Vergleich zu Placebo ein um 11 Monate signifikant längeres medianes PFS.

– Kommentar von Peter Dovjak, Gmunden, Österreich, und Hans Jürgen Heppner, Schwelm „Nur gering erhöhte Pneumonitisrate im Vergleich zu Placebo“

Weltweit erhalten jährlich etwa 500.000 Patienten die Diagnose eines nicht operablen NSCLC im Stadium III. Dies entspricht etwa einem Drittel aller NSCLC-Patienten. Stadium III entspricht einem lokal ausgedehnten Tumor mit Infiltration in mediastinale Organe oder lokoregionale Lymphknoten [1]. Bis zu dieser Studie betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 15–30 % trotz Radiochemotherapie.

Das TumortheraPIekonzept einer sequentiellen Radiochemo- und Immuntherapie ist ein echter Fortschritt. Die Verfeinerung der Kombinationstherapien und des zeitlichen Ablaufes werden die nächsten Schritte zur Verbesserung des Erfolges sein.

Derzeit sind eine Reihe von Antikörpern gegen Inhibitoren des programmierten Zelltodes und deren Liganden in Erprobung. Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab werden neben dem vorgestellten Durvalumab in klinischen Studien geprüft [2]. Diese Studie ist klinisch bedeutsam. Die spezifische Nebenwirkung Pneumonitis war in der Durvalumab-Gruppe nicht viel höher als unter Placebo. Die Studie zeigt eine anhaltende Überlebensverbesserung auch nach zwei Jahren und bestärkt die 1-Jahres-Daten [3].

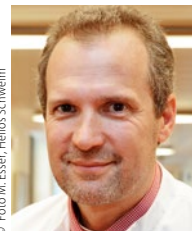
Literatur

1. Rizvi NA, Peters S. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1986-8
2. Gandhi L, Garassino MC. *N Engl J Med.* 2018;379(11):e18
3. Antonia SJ et al. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29



Dr. Peter Dovjak

Akutgeriatrie und Remobilisation
Salzkammergut-Klinikum Gmunden,
Österreich
peter.dovjak@gespag.at



Prof. Dr. Hans Jürgen Heppner

Geriatrische Klinik und Tagesklinik, Schwelm,
und Lehrstuhl für Geriatrie, Universität
Witten/Herdecke
hans.heppner@uni-wh.de