

Arzneimittel

PROFIL

Durvalumab

Dezember 2018

ArzneimittelPROFIL Onkologie

Scientific Editor

Univ.-Prof. Dr. Christoph Zielinski, *Wien*

Managing Scientific Editor

Univ.-Prof. Dr. Johannes Drach, *Wien*

Editorial Board

Univ.-Prof. Dr. Werner Aberer, *Graz*
 Priv.-Doz. Dr. Walter Albrecht, *Mistelbach*
 Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Marija Balic, *Graz*
 Univ.-Prof. Dr. Thomas Bauernhofer, *Graz*
 Univ.-Prof. Dr. Thomas Brodowicz, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Martin Burian, *Linz*
 Priv.-Doz. Dr. Maria De Santis, *Berlin*
 Univ.-Prof. Dr. Johannes Drach, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Günther Alois Gastl, *Innsbruck*
 Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Richard Greil, *Salzburg*
 Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Felix Keil, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Gabriela-Verena Kornek, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Loidl, *Linz*
 Univ.-Prof. Dr. Christine Marosi, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, *Innsbruck*
 Univ.-Prof. Dr. Markus Müller, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Robert Pirker, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Matthias Preusser, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer, *Graz*
 Univ.-Prof. Dr. Markus Raderer, *Wien*
 Univ. Prof. Dr. Klemens Rappersberger, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Hellmut Samonigg, *Graz*
 Univ.-Prof. Dr. Manuela Schmidinger, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelde, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Josef Smolle, *Graz*
 Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder, *Innsbruck*
 Univ.-Prof. Dr. Günther Steger, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Susanne Taucher, *Innsbruck*
 Univ.-Prof. Dr. Peter Valent, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Herbert Watzke, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Andreas Widschwendter, *Innsbruck*
 Univ.-Prof. Dr. Martin Widschwendter, *London*
 Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Christoph Zielinski, *Wien*
 Univ.-Prof. Dr. Heinz Zwierzina, *Innsbruck*

Ziel der Publikation

Die Reihe ArzneimittelPROFIL fasst die aktuell verfügbare wissenschaftliche Evidenz zu einer Substanz objektiv und komprimiert, aber nicht selektiv, zusammen. Pharmakologische Aspekte, Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil werden übersichtlich und leicht verständlich dargestellt. Grundlage für die Erstellung ist die umfassende Sichtung der wissenschaftlichen Fachliteratur. Hierbei kann auch auf Datenmaterial der Hersteller zurückgegriffen werden. Große kontrollierte Studien werden bevorzugt behandelt, ergänzend ev. Abstracts und Kongressberichte. Die Einhaltung wissenschaftlicher Grundsätze wird durch einen Scientific Editor, einen Managing Scientific Editor sowie ein Editorial Board gewährleistet, das bei der Auswahl von Substanzen, Autoren und Reviewer beratende Funktion hat. Die Beiträge werden von Experten der jeweiligen Fachgebiete verfasst. Objektivität und Korrektheit sind durch zwei unabhängige Reviewer gewährleistet. Die Meinung der Autoren und Reviewer muss nicht immer mit der des Editorial Board und des Verlags übereinstimmen. Die kritische Beurteilung der jeweiligen Substanz und deren klinischer Wertigkeit beruht allein auf der Einschätzung der unabhängigen Experten. Bei Vorliegen neuer Daten wird eine Aktualisierung angestrebt.

Autoren dieser Ausgabe

OA Dr. Maximilian J. Hochmair, Otto-Wagner-Spital Wien (Wirksamkeit, Verträglichkeit, Bewertung und Aussichten)

Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll, Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus St. Vinzenz Zams

Die Autoren wurden bei der Manuskripterstellung unterstützt von Dr. Frank Kalthoff.

Offenlegung von Interessenkonflikten

Hochmair: Sprecher und Berater im Rahmen von Advisory Boards für AbbVie, Astra Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Takeda
 Wöll: Sprecher und Advisory Boards für Amgen, Astra Zeneca, BMS, Celgene, Eli Lilly, Eisai, Janssen Cilag, Merck, MSD, Pfizer, Ratiopharm, Roche, Sanofi Aventis; Autorenhonorare von Amgen, Ebewe, Roche

Impressum: Verleger, Eigentümer und Herausgeber: Medizin Medien Austria GmbH, DVR-Nr: 4007613, Verlagsanschrift: Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax-DW: -730, Geschäftsführung: Thomas Letz, Prokuristen: Mag. (FH) Andreas Eder, Mag. Magdalena Paulnsteiner, Dr. Christine Zwinger, Malte Wagner, Chefredaktion: Dr. Susanne Billich, billich@arzneimittelprofil.at, Koordination: Dr. Susanne Billich, Leitung Medizin Medien/Verkauf: Martina Schoen, MA, E-Mail: sales@medizin-medien.at, Art Direction: Karl J. Kuba, Layout und DTP: Johannes Puffler, Lektorat: Heinz Javorsky, Druck: Friedrich Druck & Medien GmbH, A-4020 Linz, Offenlegung gemäß §25 Mediengesetz siehe <https://medizin-medien.at/impressum>; Auflage: 1500 Exemplare

Die Realisierung dieser Ausgabe ermöglichte AstraZeneca: erstellt 12/2018; AT-2230, Dezember 2018

Eine inhaltliche Einflussnahme durch die Firma ist abgesehen von Datenkorrekturen gemäß den Studienergebnissen nach Ermessen der Redaktion nicht erfolgt.

Copyright: Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung bleiben der Medizin Medien Austria GmbH vorbehalten. Kein Teil des Werks darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Verlags reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Hinweise: Autoren, Reviewer und Verlag verwenden höchste Sorgfalt darauf, alle Daten dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechend anzugeben. Der Verlag kann für etwaige Fehler jedoch keine Gewähr übernehmen. Jeder Anwender ist angehalten, die aktuelle Fachinformation zu beachten. Zugunsten der besseren Lesbarkeit wird auf das Verwenden weiblicher Endungen verzichtet. Die Bezeichnung Patient ist geschlechtsneutral zu verstehen.

ISSN 2220-3842 (Print)

ISSN 2220-3850 (Online)

www.arzneimittelprofil.at

▼ Durvalumab

Maximilian J. Hochmair, Ewald Wöll

Abstract

Durvalumab ist ein humaner, monoklonaler IgG1κ Antikörper, der selektiv die Bindung des Liganden PD-L1 (Programmed Death-Ligand1) an den immunsuppressiven Rezeptor PD-1 (Programmed Death-1) blockiert und so eine gegen Tumorzellen gerichtete, latente Immunantwort reaktivieren kann. Durvalumab wurde im Jahr 2018 für die Behandlung von Patienten mit inoperablem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium III zugelassen, deren Erkrankung nach vorheriger Standardtherapie (kombinierte Radiochemotherapie, RCT) nicht vorangeschritten ist. Der Zulassung liegen die Daten der Phase-III-Studie PACIFIC zugrunde, in der 713 Patienten im Verhältnis 2:1 dem Therapiearm mit Durvalumab (10mg/kg Körpergewicht i.v. alle zwei Wochen) oder mit Placebo zugeteilt wurden. Eingeschlossen waren Patienten, die nach Abschluss der platinbasierten RCT keine Progression aufwiesen. Ko-primäre Endpunkte waren die signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS).

Nach einer Behandlungszeit von zwölf Monaten wurde in der Interimsanalyse ein PFS von 16,8 Monaten (95% CI 13,0–18,1) im Durvalumab-Arm gegenüber 5,6 Monaten (95% CI 4,6–7,8) mit Placebo erreicht. Die PFS-Verlängerung ergab sich unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus und war signifikant (HR für Krankheitsprogression oder Tod: 0,52 (95% CI 0,42–0,65, $p < 0,001$). Die progressionsfreie Überlebensrate nach zwölf bzw. 18 Monaten betrug 55,9 bzw. 44,2% für Durvalumab gegenüber 35,3 bzw. 27,0% für Placebo. Eine aktualisierte Analyse 13 Monate nach der primären PFS-Analyse ergab eine signifikante Verbesserung des medianen OS für Durvalumab versus Placebo (nicht erreicht vs. 28,7 Monate, HR=0,68; 99,73% CI 0,47–0,997; $p = 0,0025$). Im Prüfarm wurde auch eine signifikant erhöhte objektive Ansprechrate (ORR Durvalumab 30,0 vs. 17,8% für Placebo, $p < 0,001$) und ein längeres Ansprechen nach 18 Monaten (73,5 vs. 52,2%) verzeichnet. Durvalumab zeigte eine gute Verträglichkeit, wobei klinisch relevante Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 in beiden Therapiearmen (3,4 vs. 2,6%) ähnlich häufig vorkamen. Durvalumab steht als neue Option für die Konsolidierungstherapie nach platinbasierter RCT zur Verfügung.

Inhalt

1. Einleitung	4
2. Wirkmechanismus	5
3. Pharmakokinetik	5
4. Pharmakodynamik	6
4.1. Präklinische Pharmakodynamik	6
4.2. Klinische Pharmakodynamik	6
5. Wirksamkeit	6
5.1. Phase-III-Studie PACIFIC	6
5.2. Kombinationstherapien	8
6. Verträglichkeit	8
7. Dosierung und Verabreichung	9
8. Zulassungsstatus	9
9. Bewertung und Aussichten	9
10. Abkürzungen	10
11. Literatur	10

Eigenschaften von Durvalumab

Dosierung

Im Anschluss an die kombinierte Radiochemotherapie beim vorangeschrittenen, inoperablen NSCLC (Stadium III) wird empfohlen, Durvalumab im zweiwöchigen Rhythmus mit der Dosierung von 10mg/kg Körpergewicht intravenös über 60 Minuten zu verabreichen.

Aufnahme und Verteilung

Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) 5,64l
AUC im Steady State (AUC_{ss}) 3.000µg-Tag/ml
Clearance im Steady State (C_{ss}) 8,16ml/h
 $t_{1/2}$ (terminal) 18 Tage
Steady State 16 Wochen

Metabolisierung und Elimination

Durvalumab wird wie endogenes IgG über das retikuloendotheliale System eliminiert und nach Rezeptor-vermittelter zellulärer Aufnahme in kleine Peptide und Aminosäuren gespalten.

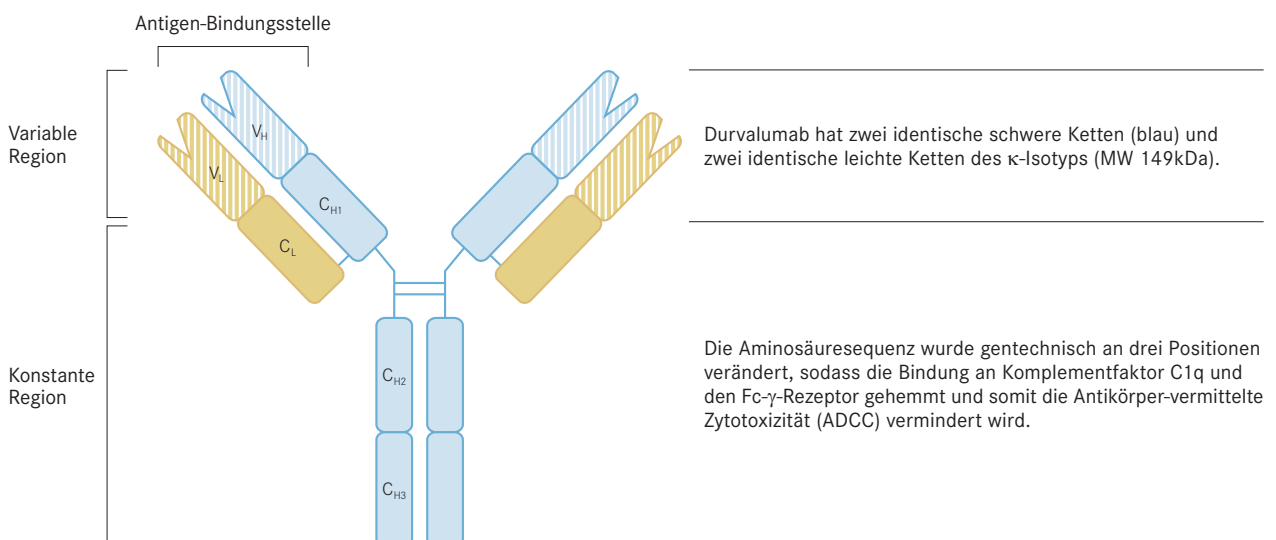
1. Einleitung

In den weltweiten Mortalitätsstatistiken steht das Lungenkarzinom mit ca. 1,6 Millionen Sterbefällen nach wie vor an erster Stelle (Ferlay et al. 2015), wobei etwa 80 bis 85% auf das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) entfallen. Zum Zeitpunkt der Diagnose wird bei ca. 40% der Patienten bereits ein vorangeschrittenes, lokal invasives Stadium IIIA oder IIIB mit Lymphknotenbeteiligung (N2 und N3) festgestellt, welches oft für eine chirurgische Entfernung ungeeignet ist (Yoon et al. 2015; Dettrebeck et al. 2017; Shafiqe et al. 2018). Die neue TNM-Klassifikation maligner Tumore nach IASLC (8. Auflage 2017) definiert noch zusätzlich ein Stadium IIIC (T3 oder T4, N3, M0). Als Standardtherapie wird in diesen Fällen die sequenzielle oder simultane Radiochemotherapie (RCT) mit einem platinbasierten Kombinationsregime (z.B. Cisplatin/Etoposid, Cisplatin/Vinblastin oder Carboplatin/Paclitaxel) und einer Bestrahlungsdosis von 60Gy über einen Zeitraum von sechs Wochen empfohlen (Eberhardt et al. 2015, Antoni & Mornex 2016). Die Gesamtüberlebensraten nach fünf Jahren liegen bei etwa 15–35% für Stadium IIIA und bei ca. 10% für Stadium IIIB (Yoon et al. 2015). Die simultane RCT ist der sequenziellen Anwendung aufgrund neuerer Empfehlungen vorzuziehen, da die Effektivität der Chemotherapie durch eine Radiosensibilisierung erhöht werden kann (O'Rourke et al. 2010). Die Empfehlungen in Europa stimmen im Wesentlichen mit jenen in den USA überein (NCCN Guidelines 2014). Der Therapieerfolg der RCT ist jedoch eher moderat. Die Mehrzahl der Patienten zeigt ein relativ schnelles Voranschreiten der Erkrankung mit einer progressionsfreien Überlebenszeit von nur acht Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 15% (Butts et al. 2014). Auch eine der RCT folgende Chemotherapie zur Konsolidierung führte nicht zu einer wesentlichen Verbesserung dieser Parameter (Bayman et al. 2014). Präklinische und klinische Forschungen der letzten Dekade haben gezeigt, dass durch die Radiotherapie Tumorantigene als Folge des induzierten Zelltodes vermehrt freigesetzt werden und somit eine Sensibilisierung und Aktivierung des angeborenen und erworbenen Immunsystems erreicht wird (Demaria & Formenti 2012). Die spezifische Immunität gegen Tumorantigene ist jedoch transient und wird durch Regulationsmechanismen inaktiviert, die im Normalfall eine immunologische Toleranz gegen eigenes Gewebe garantieren und die Autoimmunität verhin-

dern (Jabbour et al. 2017). Eine wichtige Rolle übernehmen hierbei die sogenannten immunologischen „Checkpoints“, wie der Rezeptor PD-1 (Programmed Death-1, CD279) und sein Ligand, PD-L1 (Okazaki et al. 2006). PD-L1 (CD274) kann auf verschiedenen Immunzellen wie z.B. T- und B-Lymphozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und auf unterschiedlichen nicht hämatopoetischen Zellen exprimiert sein (Keir et al. 2008). Die Aktivierung von T- oder B-Zellen induziert die Expression von PD-1, wodurch deren Funktion, wie z.B. Proliferation, Zytokin-Sekretion und Zytotoxizität bei CD8-positiven T-Zellen, gehemmt wird. Die „Checkpoint-Rezeptoren“ übernehmen daher eine wichtige Rolle bei der Verhinderung autoimmuner Reaktionen (Okazaki et al. 2013). Die Expression von PD-L1 im Tumor wie z.B. auf Lungenkarzinomzellen ist mit einer schlechten Prognose und geringerer Überlebenszeit korreliert, was auf die Inhibition der Funktion infiltrierender, PD-1-positiver Immunzellen zurückzuführen ist (Mu et al. 2011). Sowohl die Chemo- als auch die Radiotherapie können als Folge der induzierten Nekrose und Apoptose im Tumorgewebe eine Entzündung hervorrufen, die zur Infiltration mit verschiedenen Immunzellen wie z.B. Makrophagen, dendritischen Zellen und T-Zellen führt. Die von den Immunzellen sezernierten inflammatorischen Mediatoren (z.B. $TNF\alpha$, $IL-1\alpha/\beta$ und $IFN\gamma$) können die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen sowie PD-1 auf aktivierten T-Zellen induzieren oder erhöhen (Zhang et al. 2008, Derer et al. 2015). Studien zur Wirkung der Radiotherapie beim metastasierten Melanom (Postow et al. 2012) und metastasierten NSCLC (Golden et al. 2013) haben auch gezeigt, dass die vermehrte Bildung bzw. Freisetzung von Tumorantigenen nicht nur im direkt bestrahlten Tumorareal, sondern auch in distal gelegenen Metastasen eine immunologische Reaktion gegen Tumorzellen aktivieren kann. Die distale Immunantwort gegen metastasierte Tumorherde außerhalb der Bestrahlungsareale, auch als „abscopal effect“ bekannt, lässt sich daher mit einer spezifischen Immuntherapie sinnvoll kombinieren (Formenti & Demaria 2013, Ng & Dai 2016). Das Rational der Phase-III-Studie PACIFIC gründete sich auf die Hypothese, dass Durvalumab die zytotoxischen T-Zellen im NSCLC durch Antagonismus der RCT-induzierten oder erhöhten PD-L1/PD-1 Interaktion im Tumor reaktiviert und so ein signifikanter Therapievorteil gegenüber Placebo erreicht werden kann. (Antonia et al. 2017).

Struktur von Durvalumab

Abb. 1



Quelle: Stewart et al. 2015

2. Wirkmechanismus

Durvalumab (MEDI4736; Abb. 1) ist ein humaner, monoklonaler IgG1κ-Antikörper, der spezifisch an PD-L1 (Programmed Death-Ligand1, B7-H1, CD274) bindet und die Interaktion mit den beiden bekannten Rezeptoren PD-1 (Programmed Death-1, CD279) und CD80 (B7-1) blockiert. Kompetitive Bindungsstudien *in vitro* zeigten eine IC_{50} (Konzentration für 50% Bindungsinhibition) von 0,1nmol/l bzw. 0,04nmol/l für die Inhibition der Bindung an PD-1 bzw. CD80 (Stewart et al. 2015).

Die Bindung von PD-L1 an PD-1 auf aktivierten T-Zellen führt zur Inhibition ihrer Effektorfunktionen (Okazaki & Honjo 2006). In der Priming-Phase im Lymphknoten kann die Bindung von PD-L1 auf aktivierten, Antigen-spezifischen T-Zellen an CD80 auf Antigen-präsentierenden Zellen (APC) ein negatives Signal und eine Hemmung der T-Zellen bewirken (Abb. 2). In der Effektorphase im Tumor kann das auf Tumorzellen oder aktivierten APC exprimierte PD-L1 durch Bindung an PD-1 oder CD80 die Effektorfunktionen der T-Zellen, z.B. deren zytotoxische Aktivität gegenüber Tumorzellen, inhibieren. In beiden Phasen kann Durvalumab durch Blockierung der PD-L1/PD-1- oder PD-L1/CD80-Interaktion die Inhibition der T-Zellen verhindern und so die Immunantwort gegen den Tumor reaktivieren (Reiss et al. 2014, Hamanishi et al. 2016).

3. Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Daten wurden bei insgesamt 1.902 Patienten mit soliden Tumoren bestimmt, denen Durvalumab im Dosisbereich von 0,1 bis 20mg/kg Körpergewicht (KG) intravenös alle zwei, drei oder vier Wochen verabreicht wurde. Nur oberhalb einer Gabe von 3mg/kg zeigte sich eine lineare, dosisproportionale Zunahme der Exposition. Steady State (ss) wurde

nach ca. 16 Wochen erreicht. Die Analyse der Daten von 1.878 Patienten, die eine Dosis von ≥ 10 mg/kg KG alle zwei Wochen erhielten, ergab ein mittleres Verteilungsvolumen (V_{ss}) von 5,64 Litern. Die Clearance-Rate (CL_{ss}) am Tag 365 wurde mit 8,16 mL/h und die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) mit 18 Tagen ermittelt (Fachinformation 2018). Auf Basis der pharmakokinetischen Daten aus zwei klinischen Studien (NCT01693562 und NCT02087423) mit insgesamt 1.409 Patienten betrug die Exposition im Steady State (AUC_{ss}) im Mittel 3.000µg·Tag/ml (Baverel et al. 2018).

Metabolisierung und Elimination

Durvalumab wird über das retikuloendotheliale System eliminiert und durch katabole Stoffwechselwege wie endogenes IgG in kleine Peptide und Aminosäuren aufgespalten.

Spezielle Patientengruppen

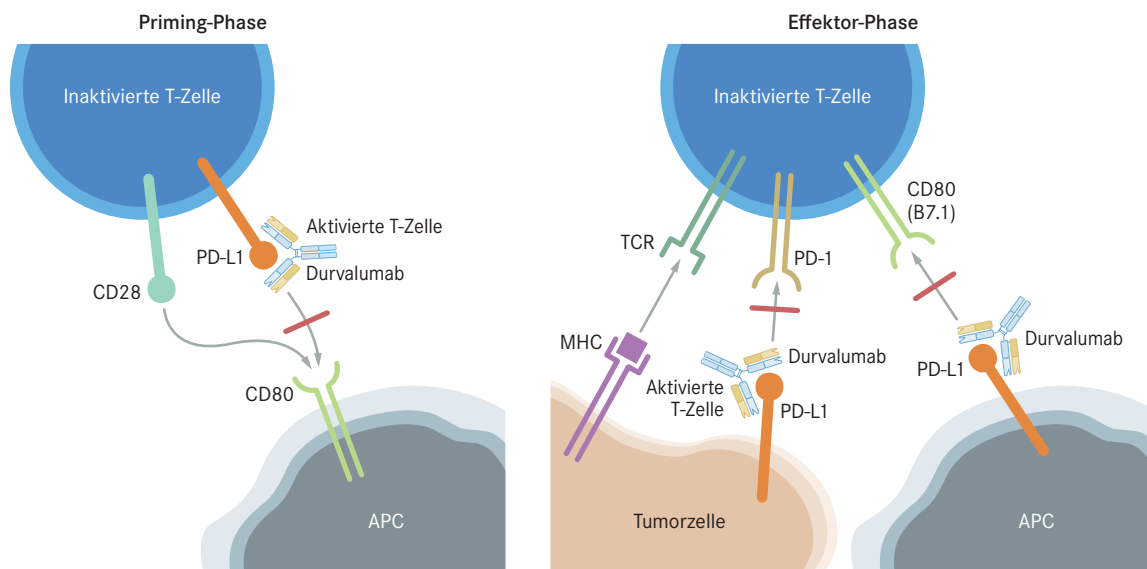
Im Bezug auf das Alter (19–96 Jahre), Körpergewicht (34–149kg), Geschlecht, die ethnische Herkunft, die Konzentrationen von Albumin, Laktatdehydrogenase (LDH), Kreatinin und löslichem PD-L1 im Plasma, den Tumortyp bzw. WHO/ECOG-Status wurde kein klinisch relevanter Einfluss auf die Pharmakokinetik von Durvalumab festgestellt.

Leberfunktionsstörungen

Bei geringer Beeinträchtigung der Leberfunktionen (Bilirubin \leq ULN und Aspartataminotransferasen [AST] $>$ ULN oder Bilirubin $>$ 1,0 bis $1,5 \times$ ULN und erhöhte AST-Werte) ist kein klinisch signifikanter Einfluss auf die Pharmakokinetik von Durvalumab bekannt. Da IgG-Antikörper generell nicht über hepatische Stoffwechselwege abgebaut werden, wird keine Beeinträchtigung

Wirkmechanismus von Durvalumab

Abb. 2



PD-L1/CD80-Interaktion im Lymphknoten (Priming-Phase)

- PD-L1 kann durch kompetitive Bindung an CD80 auf APC die stimulatorische Interaktion zwischen CD80 und dem T-Zell-Korezeptor CD28 inhibieren.
- Durvalumab kann diese negative Interaktion von PD-L1 und CD80 verhindern.

PD-L1/PD-1-Interaktion im Tumorgewebe (Effektor-Phase)

- PD-L1 auf Tumorzellen inhibiert durch Bindung an PD-1 Tumorantigen-spezifische T-Zellen.
- Blockade der PD-L1/PD-1-Interaktion durch Durvalumab kann die Effektorfunktionen Tumor-spezifischer T-Zellen reaktivieren.

PD-L1/CD80-Interaktion im Tumorgewebe (Effektor-Phase)

- PD-L1 auf APC kann die Aktivität der T-Zellen durch Bindung an CD80 inhibieren.
- Verhinderung der PD-L1/CD80-Interaktion durch Durvalumab hebt die Inhibition auf.

APC=Antigen-präsentierende Zelle; MHC=Major Histocompatibility Complex; PD-1=Programmed death 1; PD-L1=Programmed Death Ligand 1; TCR=T-Zell-Rezeptor

Quelle: Intlekoferet et al. 2013, Postow et al. 2015, Topalian et al. 2015

gung der Leberfunktion und kein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Durvalumab erwartet.

Nierenfunktionsstörungen

Geringe und mäßige Störungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCL] 60–89 bzw. 30–59ml/min) hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Durvalumab. Der Einfluss von schweren Funktionsstörungen wurde nicht untersucht.

Monitoring

Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren hat für viele Patienten neue und auf ihre spezielle Situation abgestimmte Therapieoptionen ermöglicht. Der Wirkmechanismus der Checkpoint-Inhibitoren bedingt auch ein besonderes Sicherheitsprofil, das durch das Auftreten immunvermittelter Nebenwirkungen gekennzeichnet ist. Dies erfordert ein sorgfältiges klinisches Monitoring, welches auf die zu behandelnde Tumorentität und den speziellen Patientenkreis abgestimmt werden sollte. Neben den speziellen Angaben zum Monitoring in der Fachinformation sind hierzu auch generelle Guidelines publiziert worden (Davies & Duffield 2018).

4. Pharmakodynamik

4.1. Präklinische Pharmakodynamik

Kompetitive Rezeptorbindungsstudien *in vitro* zeigten, dass die Bindung von PD-L1 an PD-1 von Durvalumab bei einer IC_{50} (Konzentration für 50% Inhibition) von 0,1nmol/l und an CD80 bei einer IC_{50} von 0,04nmol/l inhibiert wird (Stewart *et al.* 2015). Weitere *In-vitro* Studien von Stewart *et al.* mit primärem, humanem, T-Zell-Rezeptor (CD3) plus Ko-Rezeptor(CD28)-aktivierten T-Lymphozyten zeigten, dass Durvalumab die PD-1-vermittelte Suppression der T-Zell-Proliferation und die Sekretion von Interferon- γ verhindert. In dieser Studie wurde auch gezeigt, dass das Wachstum von humanen, PD-L1-positiven Pankreas-karzinom- und Melanomzellen, die immundefizienten Mäusen subkutan implantiert wurden, von Durvalumab zu etwa 75% vermindert wurde.

4.2. Klinische Pharmakodynamik

Frühe Daten zur Pharmakodynamik von Durvalumab wurden in einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-I-Studie (Code: CD-ON-MEDI4736-1108) erhoben, an der 182 Patienten mit lokal invasivem oder metastasiertem Urothelialekarzinom teilnahmen, deren Erkrankung während oder nach einer platinbasierten Standardtherapie fortgeschritten war (Beaver & Pazdur 2015). Die Patienten erhielten 10mg/kg KG alle zwei Wochen über zwölf Monate oder bis eine Progression oder inakzeptable Nebenwirkung auftrat. Als primäre Studienendpunkte galten ORR und DOR. Das mediane Alter betrug 67 Jahre (Bereich 34–88), 72% waren männlichen Geschlechts und 64% kaukasischer Ethnizität. Etwa 66% der Patienten hatten einen ECOG-Status von 1 und ebenfalls 66% wiesen viszerale Metastasen auf (Knochen, Leber oder Lunge). Die mediane Beobachtungsdauer betrug 5,2 Monate. Ein objektives Ansprechen zeigten 31 von 182 Patienten (ORR 17%, 95% CI 11,9–23,3), darunter fünf Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) und 26 Patienten mit partiellem Ansprechen (PR). In dieser Gruppe sprachen nach sechs Monaten noch 14 Patienten (45%) und nach zwölf Monaten noch fünf Patienten (16%) auf die Behandlung mit Durvalumab an. In der Subgruppe mit PR hatten 22 von 95 Patienten eine hohe PD-L1-Expression ($\geq 25\%$ Tumorzellen oder Immunzellen im Gewebeschnitt mit positiver PD-L1-Färbung) gegenüber vier von 87 Patienten mit niedriger oder nicht nachweisbarer PD-L1-Expression.

5. Wirksamkeit

5.1. Phase-III-Studie PACIFIC

Für die multizentrische, placebokontrollierte und doppelt verblindete PACIFIC-Studie (NCT02125461) wurden 713 männliche (70%) und weibliche (30%) Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht operablem NSCLC im Stadium III (definiert gemäß Staging Manual in Thoracic Oncology, v.7) rekrutiert, deren Erkrankung nach einer kombinierten Strahlen- und platinbasierten Chemotherapie nicht weiter vorangeschritten war (ECOG Performance Status von 0 oder 1, Antonia *et al.* 2017). Insgesamt 709 Patienten, deren RCT nicht länger als ein bis 42 Tage zurücklag, wurden auf zwei Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 unter größtmöglicher Berücksichtigung einer Gleichverteilung von Geschlecht, Altersgruppe (<65 vs. ≥ 65 Jahre), ethnischer Zugehörigkeit, früherem oder andauerndem Tabakkonsum (zutreffend auf 91% aller Patienten) und Tumorhistologie vom plattenepithelialen (45% SQ-NSCLC) oder nicht plattenepithelialen Typ (55% non-SQ-NSCLC) randomisiert. Alle Studienteilnehmer hatten zuvor mindestens zwei Therapiezyklen einer platinbasierten Chemotherapie-Dublette (zusammen mit Etoposid, Vinblastin, Vinorelbin, Docetaxel oder Paclitaxel) in Kombination mit einer Radiotherapie (54–66Gy) durchlaufen. Eine Induktionschemotherapie vor der kombinierten RCT erhielten 26% der Patienten im Durvalumab-Arm und 29% im Placebo-Arm. Eine bereits erfolgte Krebsimmuntherapie mit Antikörpern gegen PD-1 oder PD-L1 war nicht erlaubt. Der PD-L1-Expressionsstatus im Tumor war für die Studienteilnahme nicht relevant, wurde allerdings retrospektiv auf archivierten, qualitativ geeigneten Tumorbiopsien bei 63% der Patienten unter Verwendung des VENTANA PD-L1 (SP263) IHC-Assays erhoben.

Die Patienten erhielten entweder Durvalumab (10mg/kg KG i.v. über 60 Minuten alle zwei Wochen [q2W], n=473) oder Placebo (n=236) im gleichen Rhythmus während einer Therapiedauer von bis zu zwölf Monaten oder bis zum Therapieabbruch aufgrund unakzeptabler Toxizität oder fortschreitender Tumorprogression. Koprimäre Endpunkte der Studie waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach RECIST v1.1. Als positives Ergebnis der Studie galt eine signifikante Verlängerung des medianen PFS oder des medianen OS mit Durvalumab gegenüber Placebo. Die sekundären Endpunkte inkludierten objektive Ansprechrates (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Überlebensrate nach 24 Monaten (OS24), Rate der Patienten ohne Tumorprogression 12 bzw. 18 Monate nach Randomisierung (PFS12 bzw. PFS18) und Sicherheit. Die Studiendaten wurden durch einen unabhängigen und verblindeten Gutachterstab ausgewertet. Die Definition des Tumorstatus erfolgte durch CT/MRT idealerweise wenige Tage vor Therapiebeginn und etwa fünf bis zehn Tage nach Ende der RCT. Tumorbeurteilungen durch CT/MRT wurden alle acht Wochen während der Behandlungsdauer von zwölf Monaten und anschließend alle zwölf Wochen durchgeführt. Die erste Auswertung des Studienendpunktes PFS erfolgte nach einer medianen Beobachtungsdauer von 14,5 Monaten (Bereich 0,2–30 Monate) und einer medianen Anzahl an 20 Infusionen (Bereich 1–27) mit Durvalumab bzw. 14 Infusionen (Bereich 1–26) mit Placebo.

Das mediane PFS im Therapiearm mit Durvalumab betrug 16,8 Monate (95% CI 13,0–18,1 Mo) gegenüber 5,6 Monaten (95% CI 4,6–7,8 Mo) im Vergleichsarm mit Placebo (Abb. 3A und Tabelle 1, Antonia *et al.* 2017). Somit konnte eine signifikante Verlängerung des medianen PFS ($p < 0,001$) durch die Immuntherapie gezeigt werden (HR für Krankheitsprogression oder Tod 0,52; 95% CI 0,42–0,65). Im Therapiearm mit Durvalumab wurde eine progressionsfreie Überlebensrate von 55,9% (95% CI 51–60,4) nach zwölf Monaten bzw. von 44,2% (95% CI 37,7–50,5) nach 18

Wirksamkeit in der Phase-III-Studie PACIFIC – Koprimäre Endpunkte fett gedruckt

Tab. 1

Studie PACIFIC NCT02125461	Durvalumab n=476 ^a	Placebo n=237 ^a
<i>Primärauswertung (Antonia et al. 2017)</i>		
Progressionsfreies Überleben in der ITT-Population		
Anzahl der Ereignisse (%)	214 (45,0)	157 (66,2)
PFS (Mo) (95% CI)	16,8 (13,0–18,1)	5,6 (4,6–7,8)
HR (95% CI)	0,52 (0,42–0,65)	
p-Wert	p<0,001	
12-Mo-PFS (%)	55,9	35,3
18-Mo-PFS	44,2	27
Ansprechen	n=443 ^b	n=213 ^b
ORR (%)	28,4	16
OR (95% CI)	1,78 (1,27–2,51)	
Bestes Ansprechen		
CR (%)	1,4	0,5
PR (%)	27,1	15,5
SD (%)	52,6	55,9
PD (%)	16,5	27,7
NE (%)	2,3	0,5
Ansprechdauer		
DOR (Mo) (95% CI)	NE	13,8 (6,0–NE)
HR (95% CI)	0,43 (0,22–0,84)	
RR nach 12 Mo ^c	72,8	56,1
RR nach 18 Mo ^c	72,8	46,8
<i>Aktualisierte Auswertung (Antonia et al. 2018)^{e,d}</i>		
Gesamtüberleben in der ITT-Population		
Anzahl Todesfälle (%)	183 (38,4)	116 (48,9)
OS (Mo) (95% CI)	NE (34,7–NE)	28,7 (22,9–NE)
HR (99,73% CI)	0,68 (0,47–0,997)	
p-Wert	p=0,0025	
12-Mo-OS (%)	83,1	75,3
24-Mo-OS (%)	66,3	55,6
Weitere Überlebensendpunkte		
PFS2	28,3	17,1
HR (95% CI)	0,58 (0,46–0,73)	
DMFS (Mo)	28,3	16,2
HR (95% CI)	0,53 (0,41–0,68)	
Ansprechen		
ORR (%) ^e	30	17,8
(DOR (Mo) (95% CI)	NE (27,4–NE)	18,4 (6,7–24,5)
RR nach 18 Mo ^c	73,5	52,2

a) OS und PFS bezogen auf die ITT-Population
b) Patienten mit nachgewiesenem Tumor zur Baseline nach unabhängiger Begutachtung
c) Ansprechrate der Responder im Durvalumab- bzw. Placeboarm
d) Die OS-Analyse wurde ca. 13 Monate nach der primären PFS-Analyse durchgeführt, Datenschnitt: 22.3.18.
e) p<0,001
CR=Komplettes Ansprechen; DMFS=fernmastasenfreies Überleben; DOR=duration of response, mediane Ansprechdauer; Mo=Monate; NE=nicht ermittelbar; ORR=Objektive Ansprechrate (CR/PR); OR=Odds Ratio; PD=progressive disease, Krankheitsprogression; PFS=medianes progressionsfreies Überleben; PFS2=medianer Zeit bis zur zweiten Progression oder Tod; PR=partielles Ansprechen; RR=Ansprechrate der Responder im Follow-up; SD=stabile Erkrankung
Quelle: Antonia et al. 2017 und 2018; Fachinformation 2018

Monaten beobachtet, die entsprechenden Raten für Placebo betragen 35,3% (PFS12, 95% CI 29–41,7) und 27% (PFS18, 95% CI 19,9–34,5). Der mit Durvalumab erzielte therapeutische Nutzen hinsichtlich der PFS-Verlängerung zeigte sich für alle Patienten-Subgruppen, insbesondere auch für Nichtraucher und ältere Patienten (≥65 Jahre) sowie Patienten mit schlechter Prognose aufgrund vorangeschrittenem oder bereits metastasiertem NSCLC. Der Expressionsstatus des Biomarkers PD-L1, der bei ca. zwei Drittel der Patienten beider Therapiearme vor ihrer kombinierten RCT mit archivierter Tumorbiopsie bestimmt werden konnte, hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg mit Durvalumab. Die ORR war mit Durvalumab signifikant höher (28,4%, 95% CI 24,3–32,9) als mit Placebo (16,0%, 95% CI 11,3–21,6). Nach zwölf bzw. 18 Monaten sprachen noch jeweils 72,8% der respondierenden Patienten dauerhaft auf die Behandlung mit Durvalumab an, während dies bei 56,1 bzw. 46,8% der Placebo-behandelten Patienten der Fall war (Tabelle 1). Neue Tumorherde bzw. neue Gehirnmastasen traten im Prüfarm bei 20,4 bzw. 5,5% aller Patienten auf, im Vergleichsarm mit Placebo war dies bei 32,1 bzw. 11% der Patienten der Fall. Die Zeitspanne bis zum Auftreten von neuen Metastasen oder bis zum Tod wurde durch die Therapie mit Durvalumab signifikant um 8,6 Monate verlängert (HR 0,52, 95% CI 0,39–0,69, zweiseitiger p-Wert <0,001, Antonia et al. 2017).

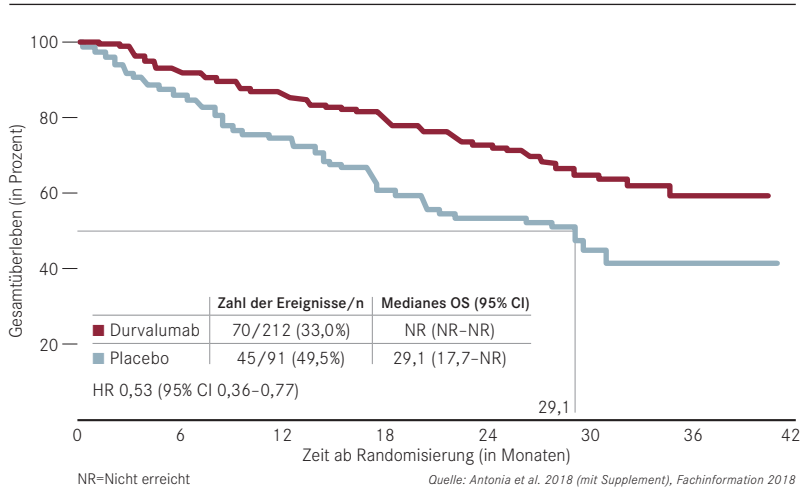
Eine OS-Analyse, die etwa 13 Monate nach der primären PFS-Analyse durchgeführt wurde (Datenschluss 22.3.18, mittlere Dauer des Follow-up betrug 25,2 Monate), ergab eine signifikante Verbesserung des OS für Durvalumab versus Placebo (nicht erreicht vs. 28,7 Monate, HR=0,68; 99,73% CI 0,47–0,997; p=0,0025, Antonia et al. 2018). Da der p-Wert die Effektivitätsgrenze überschritten hatte, empfahl das unabhängige Data Monitoring Committee das Entblenden der Daten. Somit kann diese OS-Analyse als final betrachtet werden. Die 12-Monats-Überlebensraten betragen 83,1 versus 75,3%, die 24-Monats-Überlebensraten 66,3 versus 55,6% (zweiseitiger p-Wert 0,0025). Die aktuellere Auswertung bestätigte auch die PFS-Werte aus der ersten Interimsanalyse mit 17,2 versus 5,6 Monaten (HR 0,51).

Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die sekundären Endpunkte ausgewertet (Antonia et al. 2018). Die Zeit bis zur Fernmetastasierung, definiert als jegliche neue Läsion außerhalb des Bestrahlungsfeldes (Distant Metastasis-Free Survival, DMFS) oder bis zum Tod, war signifikant verlängert (28,3 vs. 16,2 Monate, HR 0,53, 95% CI 0,41–0,68). Ebenso war die Häufigkeit von neuen Metastasen laut unabhängigem Review verringert (22,5 vs. 33,8%). Unter der Immuntherapie entwickelten sich Hirnmetastasen auch seltener als mit Placebo (6,3 vs. 11,8%). Die Zeit bis zur nächsten Progression oder Tod (PFS2) in der Prüfarmauswertung war verlängert (28,3 vs. 17,1 Monate, HR 0,58, 95% CI 0,46–0,73). Die Ansprechraten im Update waren ähnlich wie in der ersten Auswertung (30 vs. 17,8%, p<0,001). Die mediane Ansprechdauer wurde auch im Update nicht erreicht (Placebo 18,4 Monate). Von den Respondern im Durvalumab-Arm sprachen in der aktuellen Analyse nach 18 Monaten noch 73,5% an, im Placeboarm 52,2%.

Wie bereits erwähnt, hatten 37% der Patienten einen unbekanntem PD-L1-Status. Um die Wirksamkeit von Durvalumab auch in Abhängigkeit des PD-L1-Status erfassen zu können, wurde eine explorative Post-hoc-Subgruppen-Analyse des PFS und OS bei Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥1% im Tumorgewebe, dass vor der RCT entnommen wurde, durchgeführt (Abb. 3). Im Vergleich zur ITT-Population bewirkte Durvalumab bei dieser Patientengruppe gegenüber Placebo eine noch deutlichere Verbesserung von PFS (PD-L1 ≥1%: PFS HR 0,46) und OS (PD-L1 ≥1%: OS HR 0,53), während für die Subgruppe mit negativem PD-L1-Befund kein Vorteil erkennbar war. Es ist jedoch zu

Gesamtüberleben der Subgruppe mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1 ≥ 1%)

Abb. 3



Nebenwirkungen bei ≥ 10% der Patienten in zumindest einem Behandlungsarm (%)

Tab. 2

	Durvalumab (n=475)		Placebo (n=234)	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
Alle Ereignisse	96,8	30,5	94,9	26,1
Husten	35,2	0,4	25,2	0,4
Müdigkeit	24,0	0,2	20,5	1,3
Atemnot	22,3	1,5	23,9	2,6
Strahlenpneumonitis*	20,2	1,5	15,8	0,4
Diarrhoe	18,5	0,6	19,7	1,3
Fieber	15,2	0,2	9,4	0
Appetitlosigkeit	14,3	0,2	12,8	0,9
Übelkeit	14,3	0	13,2	0
Pneumonie	13,3	4,4	7,7	3,8
Pneumonitis*	12,6	1,9	7,7	1,7
Arthralgie	12,4	0	11,1	0
Infektion der oberen Atemwege	12,4	0,2	10,3	0
Pruritus	12,4	0	5,1	0
Hautrötung	12,2	0,2	7,7	0
Konstipation	11,8	0,2	8,5	0
Hypothyreose	11,6	0,2	1,7	0
Kopfschmerzen	10,9	0,2	9,0	0,9
Asthenie	10,7	0,6	13,2	0,4
Rückenschmerzen	10,5	0,2	11,5	0,4
Gliederschmerzen	8,2	0,6	10,3	0,4
Anämie	7,6	2,9	11,1	3,4

*Pneumonitis und Strahlenpneumonitis (inkludiert interstitielle Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis und pulmonale Fibrose)

Quelle: Antonia et al. 2018 Supplementary Appendix

berücksichtigen, dass nur für 63% aller Patienten eine geeignete Tumorgewebsprobe vor der Standard-RCT für die Erfassung der PD-L1-Expressionsstatus vorlag und dass es sich auch nur um eine nicht präspezifizierte Post-hoc-Analyse handelt. Somit hat die darauf beruhende Subgruppenanalyse lediglich einen exploratorischen Stellenwert.

5.2. Kombinationstherapien

In mehreren laufenden Phase-I/II-Studien wird das Ziel verfolgt, den Therapieerfolg durch Kombination von Durvalumab mit anderen Checkpoint-Inhibitoren, Chemotherapeutika oder selektiven Inhibitoren gegen Wachstumsfaktor-Rezeptoren bzw. Kinasen und Angiogenese-Antagonisten beim fortgeschrittenen NSCLC zu verbessern (*Moya-Horno et al. 2018*). Beispielsweise wird derzeit Durvalumab in Kombination mit Gefitinib bei NSCLC-Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren mit EGFR-Mutation (NCT02088112) und in Kombination mit Ensartinib (NCT02898116) bei Patienten mit ALK-Genrearrangements getestet. Eine weitere Phase-I-Studie untersucht die Wirkung von Durvalumab in Kombination mit Ramucirumab beim NSCLC und anderen Karzinomen (NCT02572687). Die HUDSON-Studie (NCT03334617) ist eine offene, multizentrische Phase-II-Studie, die NSCLC-Patienten mit einer Tumorprogression nach einer gegen PD-1 oder PD-L1 gerichteten Immuntherapie rekrutiert. Diese Studie ist modular konzipiert und untersucht die Kombinationen von Durvalumab mit AZD9150, einem Antisense-Oligonukleotid-Inhibitor des Transkriptionsfaktors STAT3, oder mit Inhibitoren des mTOR1/2-Kinasekomplexes (Vistusertib), mit AZD6738 (ATR-Inhibitor) und Olaparib (PARP-Inhibitor) als Inhibitoren der Aktivoren der DNA-Reparatur, sowie die Kombination mit Oleclumab, einem monoklonalen Antikörper gegen die Ekto-Nukleotidase CD73, um so die AMP-induzierte Immunsuppression zu verhindern.

Die offene, multizentrische Phase-II-Studie BALTIC (NCT02937818) mit modularem Design untersucht ebenfalls die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Durvalumab plus Tremelimumab (anti-CTLA-4) gegenüber Kombinationen von Carboplatin plus AZD1775, einem Inhibitor der Zellzyklus-Blockade durch die Wee1-Kinase, und der Kombination von AZD6738 (ATR-Inhibitor) plus Olaparib (PARP-Inhibitor) bei Patienten mit weit fortgeschrittenem, kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC), das gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie resistent geworden ist.

6. Verträglichkeit

Das Nebenwirkungsprofil von Durvalumab (Tabelle 2) stimmt im Wesentlichen mit dem für fortgeschrittene Stadien des NSCLC

(Stadium IIIB und IV) bekannten Profil bei der Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren überein (*Khunger et al. 2017*). Insgesamt betrachtet traten Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 bei 29,9% der Patienten im Prüfarm und bei 26,1% der Patienten im Vergleichsarm auf. Die Pneumonie war in beiden Behandlungsarmen die häufigste Komplikation im Grad 3 oder 4 (4,4% bei Durvalumab vs. 3,8% bei Placebo), gefolgt von der nicht bakteriell verursachten Pneumonitis (3,4% bei Durvalumab vs. 2,6% bei Placebo), deren Auftreten nach primärer RCT erwartet werden konnte. Zu Therapieabbrüchen durch inakzeptable Nebenwirkung kam es bei insgesamt 15,4% bzw. 9,8% der Patienten im Prüfarm bzw. im Vergleichsarm mit Placebo, wobei eine Pneumonitis die häufigste Ursache war. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei 24,2% bzw. 8,1% der Patienten im Durvalumab- bzw. Placeboarm berichtet, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 etwa in beiden Armen ähnlich häufig waren (3,4% vs. 2,6%). Diese konnten durch den Einsatz von Kortikoiden (14,3% im Prüfarm vs. 5,6% im Placeboarm) oder angemessener endokriner Therapie (10,7% vs. 1,3%) kontrolliert werden.

7. Dosierung und Verabreichung

Als Folgetherapie des inoperablen NSCLC im Stadium III nach einer Standard-RCT wird empfohlen, 10mg/kg KG Durvalumab intravenös über eine Stunde alle zwei Wochen (q2W) zu verabreichen. Die Therapie erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität oder über maximal zwölf Monate.

8. Zulassungsstatus

Im Februar 2018 wurde Durvalumab von der amerikanischen Behörde FDA für die Behandlung von Patienten mit nicht operablem NSCLC im Stadium III zugelassen, deren Erkrankung nach platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie noch nicht vorangeschritten ist. Die Zulassung erfolgte aufgrund des signifikant verlängerten PFS (HR 0,52; 95% CI 0,42–0,65; $p < 0,0001$) nach einer planmäßigen durchgeführten vorläufigen Auswertung und unabhängig vom PD-L1-Status. Die Zulassung in Europa erfolgte am 21.09.2018 für Tumore mit nachgewiesener PD-L1-Expression.

9. Bewertung und Aussichten

Die Auswertung der ko-primären Endpunkte PFS und OS der Phase-III-Studie PACIFIC zeigt einen signifikanten Vorteil für die Gabe von Durvalumab nach einer Standard-RCT. Bemerkenswert ist, dass der PFS-Gewinn von elf Monaten auch mit einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens einherging. Für die Subgruppe mit einer Tumorzellexpression von PD-L1 $\geq 1\%$ zeigte sich dieser Vorteil sogar noch deutlicher, auch wenn eine formale Beurteilung der Signifikanz nicht erlaubt war. Die Daten der sekundären Endpunkte sprechen für eine substanziale Anti-Krebs-Aktivität der Immuntherapie, die eine Ausbreitung von Metastasen verhindern bzw. reduzieren konnte, auch in anatomisch kritischen Lokalisationen wie dem Hirn. Durvalumab bewirkte auch eine Verlängerung der Zeit bis zur zweiten Progression bzw. Tod sowie der Zeiten bis zur ersten bzw. zweiten Folgetherapie oder Tod. All diese Ergebnisse sprechen für einen langanhaltenden positiven Effekt des Immuncheckpoint-Inhibitors. Für die in der PACIFIC-Studie eingeschlossene Gruppe von Patienten mit nicht resektablem Lungenkarzinom im Stadium III, eine Population mit einer eher ungünstigen Prognose, eröffnet die Immuntherapie mit Durvalumab eine neue Therapieoption, die den Status eines Therapiestandards erlangen könnte.

Im Rahmen eines breit angelegten Entwicklungsprogramms wird Durvalumab derzeit in weiteren acht laufenden Phase-III-Studien getestet. Zum Beispiel untersucht die kanadische BR31-

Studiengruppe das Potenzial des adjuvanten Einsatzes von Durvalumab (NCT02273375) nach vollständiger Tumorresektion des NSCLC im Stadium III. Eine weitere, doppelblinde Phase-III-Studie mit PFS und ORR als primären Endpunkten (NCT03519971) untersucht den Nutzen der adjuvanten Gabe von Durvalumab gleichzeitig mit RCT gegenüber Placebo plus RCT bei Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium-III. In den Studien MYSTIC (NCT02453282) und NEPTUNE (NCT02542293) wird Durvalumab als Erstlinientherapie allein oder in Kombination mit Tremelimumab, einem Checkpoint-Inhibitor gegen CTLA-4 (CD 152), zur Behandlung des metastasierten NSCLC (mit EGFR- und ALK-Wildtyp-Status) im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie getestet. Die Studie POSEIDON (NCT03164616) adressiert die Kombination von Chemotherapie plus Durvalumab und Tremelimumab vs. Durvalumab plus Chemotherapie vs. Chemotherapie allein als Erstlinienbehandlungen, während die Studie NCT03003962 den klinischen Nutzen von Durvalumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression im Tumorgewebe untersucht. Eine Analyse des therapeutischen Nutzens bei PD-L1-positiven vs. PD-L1-negativen NSCLC ist in der Studie ARCTIC (NCT02352948) vorgesehen, in der entweder Durvalumab gegenüber Standard-Chemotherapie bei PD-L1-positiven oder Durvalumab plus Tremelimumab bei PD-L1-negativen NSCLC-Patienten getestet wird, die einen lokal vorangeschrittenen oder metastasierten Tumor im Stadium IIIB bis IV aufweisen und schon mindestens zwei Therapielinien inklusive einer platinbasierten Chemotherapie durchlaufen haben. Die Kombination von Durvalumab und Tremelimumab untersucht auch die Phase-III-Studie CASPIAN (NCT03043872), eine multizentrische, offene, dreiarmlige Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab \pm Tremelimumab mit platinbasierter Chemotherapie (Etoposid, EP) gefolgt von Erhaltungstherapie mit Durvalumab \pm Tremelimumab versus EP allein in der Erstlinie bei Patienten mit weit vorangeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC).

Die Kombination der Chemo- und Radiotherapie bleibt eine wichtige Säule in der Erstlinienbehandlung des inoperablen und metastasierten NSCLC. Aufgrund der Evidenz einer durch Bestrahlung induzierten lokalen und systemischen Immunreaktion und der Erfahrung im Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren ist davon auszugehen, dass die Kombination von RCT mit monoklonalen Antikörpern gegen PD-1/PD-L1 oder anderen immunsuppressiven Rezeptor-Liganden-Paaren oder auch mit zielgerichteten Inhibitoren ein breites Spektrum neuer Therapiemöglichkeiten eröffnet (*Yan et al. 2018*). Durvalumab steht nun als weitere Option für die Immuntherapie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC zur Verfügung.

Die AutorInnen

OA Dr. Maximilian J. Hochmair
Onkologische Ambulanz und Tagesklinik
Otto-Wagner-Spital
Sanatoriumstraße 2, 1140 Wien
E-Mail: maximilian.hochmair@wienkav.at

Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll
Abteilung für Innere Medizin
Krankenhaus St. Vinzenz
Sanatoriumstraße 43, 6511 Zams
E-Mail: ewald.woell@krankenhaus-zams.at

10. Abkürzungen

ALK	Anaplastic large-cell lymphoma Kinase
APC	Antigen-präsentierende Zellen
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
CD	Cluster of differentiation
CR	Vollständiges Ansprechen
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
DLT	Dosislimitierende Toxizität
DMFS	Distant Metastasis-free Survival
DOR	Duration Of Response, Ansprechdauer
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IL-	Interleukin-
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
NE	Nicht ermittelbar
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PD1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death 1 Ligand
PFS	Progressionsfreies Überleben
PFS12	Progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten
PFS18	Progressionsfreies Überleben nach 18 Monaten
PR	Partielles Ansprechen
q2W	Alle zwei Wochen
RCT	Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
SD	Krankheitsstabilisierung
SS	Steady State
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
ULN	Upper Limit of Normal, oberer Normalwert

11. Literatur

In der Online-Version sind die Links zur PubMed-Datenbank und zu den Kongress-Abstracts verfügbar: www.arzneimittelprofil.at

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer; *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1919–1929
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28885881>

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.: Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC; *N Engl J Med* 2018; [Epub ahead of print]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280658>

Antoni D & Mornex F: Chemoradiotherapy of locally advanced nonsmall cell lung cancer: state of the art and perspectives; *Curr Opin Oncol* 2016; 28(2): 104–109
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848885>

Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY, et al.: Population Pharmacokinetics of Durvalumab in Cancer Patients and Association With Longitudinal Biomarkers of Disease Status; *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103(4): 631–642
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29243223>

Beaver J & Pazdur R: Treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer; Center for Drug Evaluation and Research, Application number: 761069Orig1s000, Reference ID 4091548, version July 19, 2015
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761069Orig1s000SumR.pdf

Bayman N, Blackhall F, McCloskey P, et al.: How can we optimise concurrent chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 2014; 83(2): 117–125
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373738>

Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, et al.: Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial; *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 59–68
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331154>

Davies M & Duffield EA: Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events; *Immunotargets Ther* 2017; 6: 51–71
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894725>

Demaria S & Formenti SC: Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation; *Front Oncol* 2012; 2: 153
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112958>

Derer A, Deloch L, Rubner Y, et al.: Radio-immunotherapy-induced immunogenic cancer cells as basis for induction of systemic anti-tumor immune responses - pre-clinical evidence and ongoing clinical applications; *Front Immunol* 2015; 6: 505 eCollection
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26500646>

Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al.: The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest* 2017; 151(1): 193–203
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27780786>

Eberhardt W, De Ruysscher D, Weder W, et al.: ESMO consensus guidelines: locally-advanced stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1573–1588
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897013>

Fachinformation Imfinzi® September 2018
<https://media.gelbe-liste.de/documents/fachinformation-imfinzi.pdf>

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al.: Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>

Formenti SC & Demaria S: Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift; *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(4): 256–265
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291374>

Golden EB, Demaria S, Schiff PB, et al.: An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer; *Cancer Immunol Res* 2013; 1(6): 365–372
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563870>

Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, et al.: PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues; *Int J Clin Oncol* 2016; 21(3): 462–473
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26899259>

Intlekofer AM & Thompson CB: At the bench: preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy; *J Leukoc Biol* 2013; 94(1): 25–39
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23625198>

Jabbour SK, Berman AT & Simone CB: Integrating immunotherapy into chemoradiation regimens for medically inoperable locally advanced non-small cell lung cancer; *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6(2): 113-118
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28529894>

Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al.: AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer; *N Engl J Med* 2015; 372(18): 1689-1699
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923549>

Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al.: PD-1 and its ligands in tolerance and immunity; *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 677-704
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173375>

Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al.: Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials; *Chest* 2017; 152(2): 271-281
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499515>

Moya-Horno I, Viteri S, Karachaliou N, et al. Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); *Ther Adv Med Oncol* 2018;10: eCollection 1758834017745012
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383034>

Mu CY, Huang JA, Chen Y, et al.: High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation; *Med Oncol* 2011; 28(3): 682-688
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373055>

NCCN Guidelines 2014: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2014. Available from URL:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site

Ng J & Dai T: Radiation therapy and the abscopal effect: a concept comes of age; *Ann Transl Med* 2016; 4(6):118
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27127771>

Okazaki T & Honjo T: The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance; *Trends Immunol* 2006; 27(4): 195-201
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500147>

Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al.: A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application, *Nat Immunol* 2013; 14(12): 1212-1218
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24240160>

O'Rourke N, Roqué I, Figuls M, et al.: Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer, *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD002140
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20556756>

Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al.: Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma; *N Engl J Med* 2012; 366(10): 925-931
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397654>

Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD: Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy; *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1974-1982
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605845>

Reiss KA, Forde PM & Brahmer JR: Harnessing the power of the immune system via blockade of PD-1 and PD-L1: a promising new anticancer strategy; *Immunotherapy* 2014; 6(4): 459-475
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815784>

Shafique MR, Robinson LA & Antonia S: Durvalumab: a potential maintenance therapy in surgery-ineligible non-small-cell lung cancer; *Cancer Manag Res* 2018; 10: 931-940
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29760563>

Stewart R, Morrow M, Hammond SA, et al.: Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody; *Cancer Immunol Res* 2015; 3(9): 1052-1062
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25943534>

Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM: Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy; *Cancer Cell* 2015 27(4): 450-461
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858804>

Yan Y, Kumar AB, Finnes H, et al. Combining Immune Checkpoint Inhibitors With Conventional Cancer Therapy; *Front Immunol* 2018; 9: 1739
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30100909>

Yoon SM, Shaikh T & Hallman M: Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer; *World J Clin Oncol* 2017; 8(1): 1-20
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246582>

Zhang P, Su DM, Liang M, et al.: Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis; *Mol Immunol* 2008; 45(5): 1470-1476
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920123>

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper. **ATC-Code:** L01XC28. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 2,4 ml Konzentrat enthält 120 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 500 mg Durvalumab. Durvalumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) gewonnen. **Sonstige Bestandteile:** Histidin, Histidindihydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Schweden. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **STAND DER INFORMATION:** 09/2018. **Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.**

