

Überlebensvorteil mit Immuntherapie bei NSCLC im Stadium III

Antonia SJ et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; doi:10.1056/NEJMoa1809697

Die placebokontrollierte Phase-III-Studie PACIFIC untersucht die Effektivität einer Checkpoint-Blockade mit Durvalumab beim nicht resektablen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) im Stadium III ohne Rezidiv nach vorangegangener Radiochemotherapie. Es war bereits eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt worden. Jetzt erfolgte die Auswertung des zweiten primären Endpunkts, des Gesamtüberlebens (OS).

Alle Studienteilnehmer hatten mindestens 2 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie parallel zu einer definitiven Bestrahlung erhalten und bis zur Randomisierung keinen Progress entwickelt. Maximal 42 Tage nach Ende der Radiochemotherapie erhielten die Patienten in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert entweder Durvalumab in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht intravenös (n = 473) oder ein entsprechendes Placebo (n = 236) alle 2 Wochen bis zu maximal 12 Monaten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für Alter, Geschlecht und Rauchstatus. Scott J. Antonia vom Lee-Moffitt-Krebszentrum in Tampa und Kollegen der PACIFIC-Forschungsgruppe berichteten jetzt von den Studienergebnissen nach einer medianen Beobachtungszeit von 25,2 Monaten.

Ergebnisse

66,3% der 709 behandelten Patienten lebten im Durvalumab-Arm nach einer medianen Beobachtungszeit von 24 Monaten noch (95% Konfidenzintervall [KI] 61,7%–70,4%). Im Placeboarm waren es 55,6% (95% KI 48,9%–61,8%; $p_{\text{zweiseitig}} = 0,005$). Damit verlängerte Durvalumab das OS gegenüber Placebo signifi-

kant um 32% (stratifizierte Hazard Ratio [HR] 0,68; 99,73% KI 0,47–0,997; $p = 0,0025$).

In der aktuellen Analyse wurde auch das Ergebnis zum PFS aktualisiert. Ähnlich der früheren Analyse lag das PFS im Median bei 17,2 Monate mit dem Checkpoint-Inhibitor und bei 5,6 Monaten mit Placebo (stratifizierte HR für Progress oder Tod 0,51; 95% KI 0,41–0,63). Die mediane Zeit bis zum Tod oder einer Fernmetastasierung lag mit Durvalumab bei 28,3 Monaten, bei Placebo bei 16,2 Monaten (stratifizierte HR 0,53; 95% KI 0,41–0,68).

Unerwünschte Ereignisse des Grads 3/4 traten bei 30,5% der Patienten im Durvalumab-Arm und bei 26,1% im Placebo-Arm auf, wegen solcher Wirkungen brachen 15,4% und 9,8% der Patienten in den beiden Gruppen die Studienmedikation ab. Bislang nicht bekannte unerwünschte Ereignisse unter Durvalumab wurden nicht berichtet.

FAZIT

Die Autoren heben hervor, dass sich nach der aktuellen Analyse das etwa 11-monatige längere PFS in eine signifikante Verlängerung des OS übersetzt hat. Dies führen sie auf die anhaltende Aktivität der Checkpoint-Blockade gegen das Malignom zurück, die sich auch in einer späteren Fernmetastasierung und geringeren Inzidenz neuer Läsionen zeigt. Die Durvalumab-Therapie zur Erhaltung eines Ansprechens auf eine Strahlenchemotherapie zeigt damit lang anhaltende Effekte.

Friederike Klein, München