

Durvalumab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Ondřej Bílek

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) je nejčastěji diagnostikován v pokročilém stadiu onemocnění. Imunoterapie anti-PD-1 a PD-L1 check-point inhibitory je v současné době standardní součástí léčebného algoritmu. Durvalumab je plně humanizovaná IgGk anti-PD-L1 monoklonální protilátka. Tento článek si klade za cíl shrnout dosavadní léčebné výsledky durvalumabu v léčbě NSCLC.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, imunoterapie, durvalumab.

Durvalumab in the treatment of non-small cell lung cancer

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is in most of cases diagnosed as an advanced stage of the disease. Immunotherapy with anti-PD-1 and PD-L1 check-point inhibitors is currently a standard modality of the treatment algorithm. Durvalumab is a fully humanized IgGk anti-PD-L1 monoclonal antibody. This article goal is to summarize the therapeutic results of durvalumab in NSCLC treatment.

Key words: non-small cell lung cancer, immunotherapy, durvalumab.

Úvod

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) je nejčastěji diagnostikován v pokročilém stadiu onemocnění. Asi čtvrtina případů NSCLC je diagnostikována ve stadiu lokálně pokročilém, pokud není indikována operace, představuje standardní léčebný postup konkomitantní chemoterapie a radioterapie (CRT) (1). Poslední desetiletí přineslo rozvoj imunoterapie check-point inhibitory založený na porozumění funkce inhibičních molekul, které se podílí na přerušení protinádorové imunitní odpovědi, jako jsou programmed cell-death 1 (PD-1), programmed cell-death ligand 1 (PD-L1) a cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) (2). Léčba check-point inhibitory přinesla významné zlepšení léčby pokročilých NSCLC a stala se standardní součástí léčebného algoritmu. Tento článek si klade za cíl shrnout dosavadní léčebné výsledky durvalumabu u pacientů s NSCLC.

Mechanismus účinku durvalumabu

Durvalumab (MEDI4736) je plně humanizovaná IgGk anti-PD-L1 monoklonální protilátka. Vazbou na PD-L1 blokuje interakci s PD-1 (IC50 0,1 nmol/l) a CD80 (IC50 0,04 nmol/l) a tím umožní obnovu imunitní protinádorové reakce a terapeutický efekt (3). Proteinový receptor PD-1 je exprimován na aktivovaných cytotoxických T-lymfocytech. Jsou známy dva ligandy PD-L1, (B7-H1) a PD-L2, které jsou exprimovány na T lymfocytech, B lymfocytech, antigen prezentujících (APC) a stromálních buňkách a mohou být exprimovány rovněž na nádorových buňkách. PD-L1 má vazbu buď k PD-1, nebo k CD80 (B7-1) exprimovaném na aktivovaných T lymfocytech nebo APC. Interakce mezi PD-L1 a PD-1/CD80 vede k inhibici aktivace T lymfocytu a přerušení imunitní odpovědi (4). Nádorové buňky, které exprimují PD-L1, mohou prostřednictvím tohoto receptoru vypnout

imunitní reakci cytotoxických T lymfocytů vůči nim a znemožnit tak imunitní dohled nad nádorovými buňkami. Durvalumab selektivně blokuje interakci mezi PD-L1 a PD-1/CD80 a zabráni utlumení imunitní reakce.

Durvalumab v léčbě metastatického NSCLC

Studie časných fází

Léčebný efekt durvalumabu byl zaznamenán již ve studii I/II. fáze (NCT01693562), která zahrnovala i 304 pacientů s metastatickým NSCLC v různé fázi onkologické léčby. Pacienti byli léčeni v dávce 10 mg/kg v intervalu dvou týdnů po dobu 12 měsíců nebo do neakceptovatelné toxicity či progresu onemocnění. Celková léčebná odpověď (ORR) v rámci souboru dosáhla 17,5 %. Vyšší ORR byla zaznamenána u podskupiny nepředléčených pacientů (27,1 % vs. 13 % vysoce předléčených) a u pacientů s vysokou

expresí PD-L1, tj. alespoň 25 % (ORR 25,3 % vs. 6,1 %) (5). Následující studie fáze I/II prezentující podání durvalumabu u 59 nepředléčených pacientů rovněž ukázala velmi dobrou odpověď u podskupiny s expresí PD-L1 alespoň 25 % (ORR 29 % vs. 11 % s nízkou expresí PD-L1) (6).

Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii II. fáze ATLANTIC, v níž bylo hodnoceno 444 pacientů s metastatickým NSCLC předléčených minimálně dvěma liniemi onkologické léčby. U pacientů s expresí PD-L1 alespoň 90 % dosahovalo jednoleté OS 50,8 %, u podskupiny s expresí alespoň 25 % bylo dosaženo hodnoty 47,7 %, u pacientů s expresí PD-L1 pod 25 % byla hodnota 34,5 %. Do studie ATLANTIC bylo zařazeno i 111 pacientů s aktivační mutací EGFR či ALK. Dosáhli nižší léčebné odpovědi než pacienti bez mutace, ORR 12,2 % u podskupiny s pozitivitou PD-L1 alespoň 25 % (7).

Studie MYSTIC

Studie III. fáze MYSTIC hodnotila účinnost durvalumabu v monoterapii nebo v kombinaci s anti CTLA-4 protilátkou tremelimumabem ve srovnání s chemoterapií (8). Bylo randomizováno 1118 pacientů s metastatickým EGFR a ALK negativním NSCLC k léčbě durvalumabem v dávce 20 mg/kg v intervalu čtyři týdny, dále durvalumabem 20 mg/kg v kombinaci s tremelimumabem 1 mg/kg každé 4 týdny po dobu 4–6 cyklů a chemoterapii s platinou. Primárním cílem bylo OS u pacientů s TPS ≥ 25 %. Byl prokázán přínos

durvalumabu v monoterapii nebo v kombinaci s tremelimumabem ve srovnání s chemoterapií, výsledky však nebyly statisticky signifikantní. V roce 2019 byla zveřejněna explorativní analýza zahrnující vliv následné léčby. Crossover nebyl ve studii povolen, avšak 96 (58,6 %) pacientů v rameni s chemoterapií absolvovalo následnou léčbu včetně imunoterapie. Po korekci dat prokázal durvalumab významné prodloužení přežití ve srovnání s chemoterapií (HR 0,66; 97,54 % CI, 0,49–0,90; $p = 0,002$) (9). Další explorativní analýza zahrnovala vyšetření TMB v krvi pacientů a vliv na OS. Hodnoceno bylo 70 % zařazených pacientů, 40 % z nich mělo vysokou TMB, tj. ≥ 20 mut/Mb. U pacientů s vysokou TMB byl dosažen mOS 16,5 měsíce při kombinované léčbě durvalumabem s tremelimumabem vs. 10,5 měsíce při léčbě chemoterapií. Při léčbě durvalumabem v monoterapii dosahovalo OS 11 měsíců. U pacientů s nízkou TMB činil mOS 8,5 měsíce při léčbě durvalumabem s tremelimumabem, 12,2 měsíce při léčbě durvalumabem a 11,6 měsíce při chemoterapii (10).

Durvalumab v léčbě lokálně pokročilého NSCLC

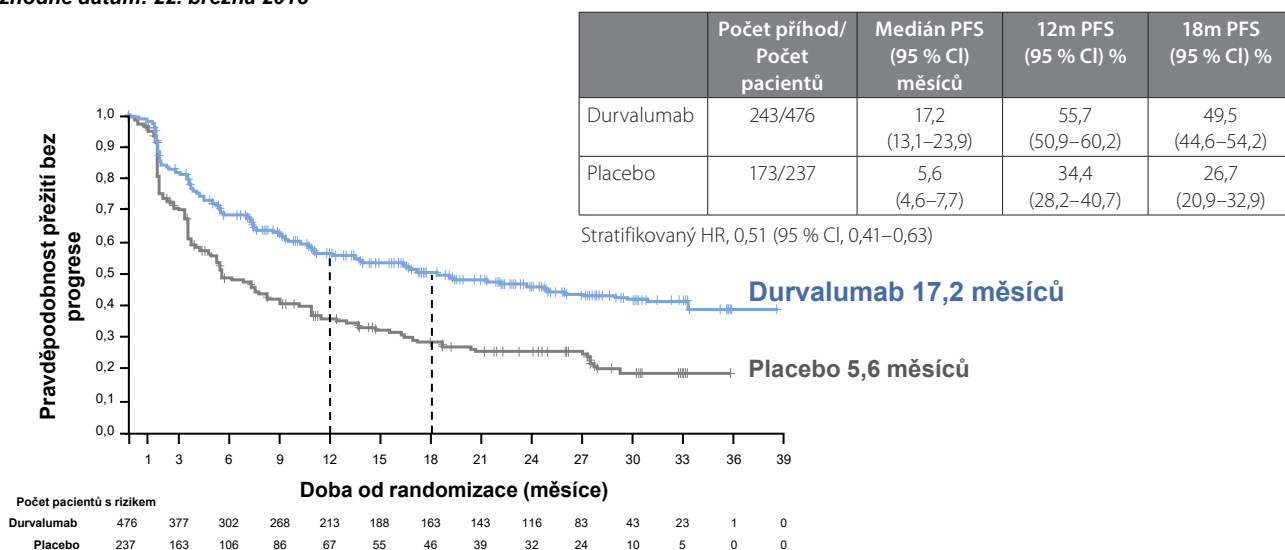
Synergický potenciál radioterapie a imunoterapie

Pacienti s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC jsou standardně léčeni radioterapií a chemoterapií založenou na derivátu plati-

ny. Konkomitantní aplikace CRT byla spojena s lepšími výsledky léčby (11). Preklinická data konzistentně ukazují benefit kombinace anti-PD-L1 imunoterapie s radioterapií (12). Radioterapie může významně příznivě ovlivnit odpověď na léčbu imunoterapií cestou ovlivnění imunitní komponenty nádoru (12). Podílí se na redukci nádorových buněk prostřednictvím apoptózy, nekrózy, mitotické katastrofy, autofagie či stárnutí. Prostřednictvím těchto mechanismů může „zviditelnit“ nádorové antigeny pro vrozené a adaptivní složky imunitního systému. Dochází k aktivaci cytotoxických T-lymfocytů či zvýšené expresi MHC I. třídy (13). Indukcí reakce T-lymfocytů proti specifickému antigenu může vzácně navodit léčebnou odpověď i mimo ozařované pole známou jako abskopální efekt (14). Poškození nádorové DNA bývá spojeno se vznikem neoantigenů a následná imunitní reakce může vést k obnovení imunitního dohledu. Synergický účinek radioterapie a imunoterapie je součástí klinického výzkumu, dosavadní studie dokládají správnost tohoto konceptu (15). Zlepšení léčebné odpovědi imunoterapie po aplikaci radioterapie bylo zaznamenáno v rámci sekundární analýzy studie I. fáze KEYNOTE-001 (NCT01295827). Bylo prokázáno zlepšení PFS a OS u pacientů, kteří byli léčeni radioterapií před léčbou pembrolizumabem ve srovnání s pacienty, kteří radioterapii neabsolvovali (15). Rovněž

Obr. 1. Studie PACIFIC: Přežití bez progresu podle – ITT populace

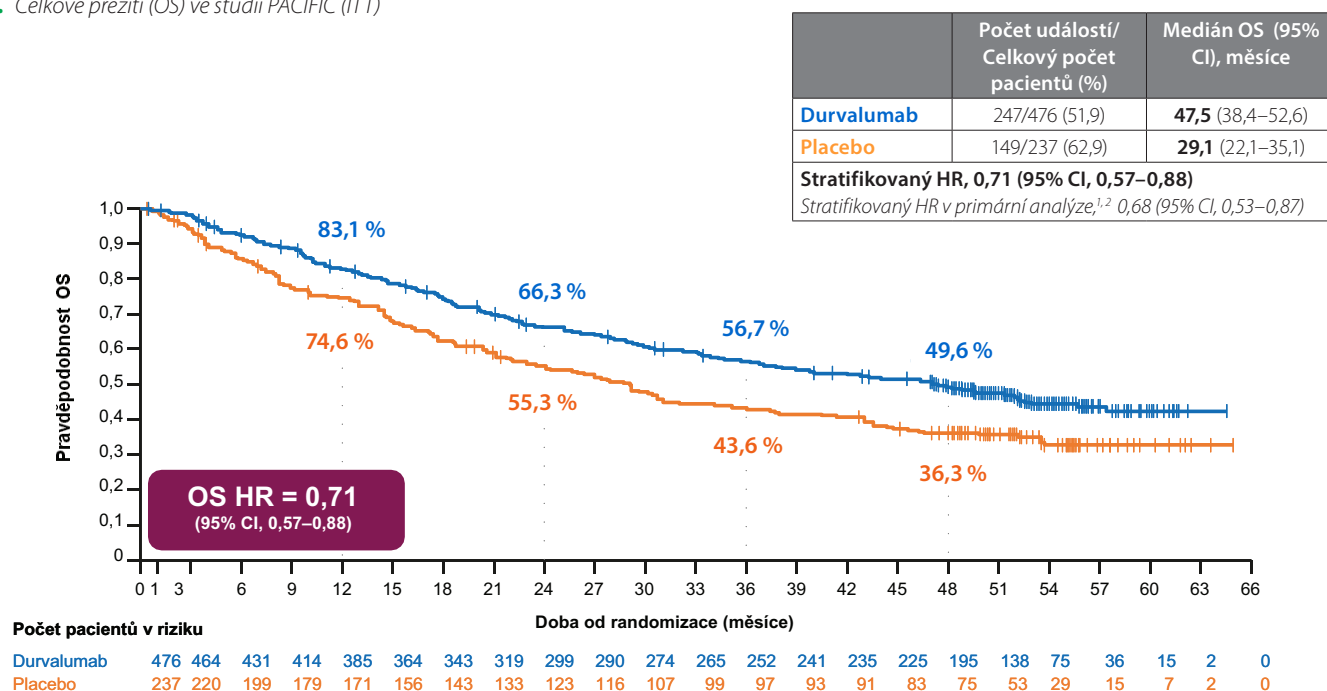
Rozhodné datum: 22. března 2018



HR = poměr rizik; PFS = přežití bez progresu

Adaptováno z: Antonia SJ, et al. N Eng J Med. 2018 Dec 13; 379(24): 2342–2350.

Obr. 2. Celkové přežití (OS) ve studii PACIFIC (ITT)



Faivre-Finn, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase III PACIFIC trial. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142–S1215. 10.1016/annonc/annonc325. Presented at Virtual ESMO Congress 2020.

post hoc analýza studie PACIFIC naznačuje zlepšení OS a PFS u pacientů, kteří zahájili léčbu durvalumabem časněji po ukončení konkomitantní CRT, tj. do 14 dnů (16).

Studie PACIFIC

Multicentrická dvojitě zaslepená studie III. fáze PACIFIC hodnotila efekt konsolidační léčby durvalumabem po standardní konkomitantní CRT u pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC III. klinického stadia (17). Zařazení pacienti absolvovali dva či více cyklů chemoterapie založené na platinovém derivátu konkomitantně s definitivní radioterapií v dávce 55–66 Gy. Bylo zařazeno 713 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2:1 ve prospěch imunoterapie. Pokud nedošlo k progresi onemocnění, byla v horizontu 1–42 dní po ukončení CRT zahájena konsolidační aplikace durvalumabu v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti ve dvou-týdenním intervalu, nebo placebo. Primární cíle představovaly mOS a mPFS. Součástí studie bylo hodnocení exprese PD-L1 v nádorové tkáni, stav exprese však neměl vliv na zařazení pacientů. První interim analýza prokázala prodloužení mPFS 16,8 vs. 5,6 měsíců ve prospěch durvalumabu (HR 0,52; 95 % CI 0,42–0,65; $p < 0,001$). Dále vyšší ORR ve skupině s durvalumabem 28,4 % vs. 16 % s placebem ($p < 0,001$). V této analýze

byl významně prodloužen čas do druhé progresce nebo úmrtí ve skupině s durvalumabem (medián 28,3 vs. 17,1 měsíců) (18). Durvalumab však zejména přinesl významné zlepšení OS (19). V rámci čtyřletého sledování bylo dosaženo mOS 47,5 vs. 29,1 měsíců ve prospěch durvalumabu (20) (obrázek 1). Přínos durvalumabu byl zaznamenán bez ohledu na použitý režim chemoterapie, dávku radioterapie nebo dobu od radioterapie do randomizace. Lepších výsledků OS však dosahovali pacienti, u kterých byla léčba durvalumabem zahájena již do dvou týdnů od ukončení radioterapie (21). Zlepšení sledovaných parametrů bylo zaznamenáno u všech podskupin včetně pacientů s nízkou expresí PD-L1 (22). V roce 2018 však byla prezentována post hoc analýza s cílem posouzení vlivu exprese PD-L1 na parametry PFS a OS. Ve skupině pacientů s TPS ≥ 1 % bylo dosaženo mPFS 17,8 vs. 5,6 měsíců ve prospěch durvalumabu. U pacientů s TPS ≥ 1 % dosáhl mPFS 10,7 vs. 5,6 měsíců ve prospěch durvalumabu (HR 0,73; 95 % CI: 0,48–1,1). V parametru OS byl významně lepší výsledek u pacientů s TPS ≥ 1 % HR 0,68 (95 % CI: 0,53–0,87) ve srovnání s TPS ≥ 1 % HR 1,36 (95 % CI: 0,79–2,34) (23). Studie PACIFIC byla primárně definována pro léčbu pacientů bez ohledu na expresi PD-L1, u 37 % pacientů nebyla míra exprese známa. V rámci Evropy však byla

schválena indikace konsolidační imunoterapie durvalumabem pro pacienty s expresí PD-L1 TPS ≥ 1 % (24).

Durvalumab v klinické praxi

Léčba durvalumabem je indikována pro pacienty s NSCLC III. neoperabilního stadia s expresí PD-L1 alespoň 1 % po ukončení konkomitantní CRT. Aplikace musí být zahájena do 6 týdnů od ukončení radioterapie, v rámci studie PACIFIC dosahovali lepších výsledků OS pacienti, u kterých byla léčba zahájena již do dvou týdnů od ukončení radioterapie (21). Před zahájením je třeba provedení zobrazovacího vyšetření k vyloučení progresce onemocnění v průběhu léčby CRT. V České republice je plná úhrada této indikace od 1. 1. 2021.

Durvalumab je dodáván jako čirý až opalizující roztok, bezbarvý až světle žlutý koncentrát pro infuzní roztok. Jeden ml koncentrátu obsahuje 50 mg durvalumabu. Je dostupný v baleních 120 mg a 500 mg. Ve studii PACIFIC bylo standardní dávkování 10 mg/kg v samostatné intravenózní infuzi trvající 60 minut jedenkrát za dva týdny až do progresce onemocnění nebo do nepříjemné toxicity nebo maximálně po dobu 12 měsíců (24). V nových klinických studiích, jako např. PACIFIC 2, se osvědčila jednotná aplikace durvalumabu

v dávce 1500 mg každé čtyři týdny. FDA schválila alternativní aplikaci v listopadu 2020 (25). V Evropě je alternativní dávkování k dispozici od ledna 2021 (26).

Bezpečnost durvalumabu

Léčba durvalumabem je spojena především s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina, včetně závažných, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po vysazení durvalumabu.

Ve studii fáze I/II hodnotící efekt durvalumabu v léčbě metastatického NSCLC byl výskyt nežádoucích účinků bez ohledu na závažnost 57 %, zejména se jednalo o únavu (17 %), nechutenství (9 %) a průjem (9 %). Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly zaznamenány u 10 % pacientů, v 5 % případů vedly k ukončení léčby durvalumabem. Jednalo se o fatigue, hyponatrémii, kolitidu (vše s četností 1 %). Pneumonitida stupně 1 či 2 byla zaznamenána s četností 2 %, stupně 4 u jednoho pacienta, tj. méně než 1 % (5). Podobná data byla publikována ve studii ATLANTIC (7).

Bezpečnost durvalumabu byla dále hodnocena v rámci konsolidační léčby po ukončení CRT ve studii PACIFIC. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem jakéhokoli stupně byl kašel (40,2 % vs. 30,3 % v placebové skupině), infekce horních cest dýchacích (26,1 % vs. 11,5 %) a vyrážka (21,7 % vs. 12,0 %). Celkový výskyt nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 byl 12,8 % ve skupině s durvalumabem vs. 9,8 % v placebové skupině. Nejčastěji byla hlášena pneumonitida (6,5 % vs. 5,6 %). Pneumonitida patří mezi nejzávažnější komplikace imunoterapie, nebyla však výrazně vyšší oproti kontrolní skupině a její četnost je třeba posuzovat v kontextu aplikované radioterapie (18).

Další perspektiva imunoterapie v léčbě NSCLC III. stadia

Pozitivní výsledky studie PACIFIC vedly k navržení probíhající studie III. fáze PACIFIC2 (NCT03519971) hodnotící efekt přidání durvalumabu k probíhající CRT v dávce 1500 mg každé čtyři týdny do progresu onemocnění. Probíhají studie i s dalšími check-point inhibitory. V roce

2018 byla prezentována jednoramenná studie fáze II zkoušející podání konsolidační terapie anti-PD-1 protilátkou pembrolizumabem po ukončení CRT u 93 pacientů s neoperabilním NSCLC stadia III. OS v prvním a druhém roce dosahovalo 80,5 % resp. 68,7 % pacientů. Medián PFS dosahoval 15,4 měsíců. Tyto výsledky se jeví srovnatelné s daty publikovanými ve studii PACIFIC (27). Byla zahájena studie III. fáze KEYLINK-012 hodnotící přidání pembrolizumabu v dávce 200 mg k probíhající CRT s následnou konsolidační imunoterapií s přidáním olaparibu (NCT04380636).

Závěr

Konsolidační léčba durvalumabem se stala součástí léčebného algoritmu inoperabilního lokálně pokročilého NSCLC. Přináší první možnost konsolidační aplikace imunoterapie po aplikaci CRT a durvalumab představuje referenční molekulu v této indikaci. Tolerance a bezpečnostní profil jsou příznivé, je nutná včasná diagnostika a léčba imunitně podmíněných nežádoucích účinků.

LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie Zhoubných Nádorů v České Republice. [Online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am. J. Clin. Oncol.* 2016; 39(1): 98–106. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>.
- Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, Watkins A, Mullins S, Chodorge M, Andrews J, Bannister D, Dick E, Crawford N, Parmentier J, Alimzhanov M, Babcook JS, Foltz IN, Buchanan A, Bedian V, Wilkinson RW, McCourt M. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res* 2015; 3 (9), 1052–1062. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0191>.
- Lee HT, Lee JY, Lim H, Lee SH, Moon YJ, Pyo HJ, Ryu SE, Shin W, Heo YS. Molecular Mechanism of PD-1/PD-L1 Blockade via Anti-PD-L1 Antibodies Atezolizumab and Durvalumab. *Sci Rep* 2017; 7 (1), 5532. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06002-8>.
- Antonia SJ, Brahmer JR, Khleif S, Balmanoukian AS, Ou S-HI, Gutierrez M, Kim D-W, Kim S-W, Ahn M-J, Leach J, Jamal R, Jager D, Jerusalem G, Jin X, Gupta A, Antal J, Segal NH. Phase 1/2 Study of the Safety and Clinical Activity of Durvalumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2016; 27(suppl_6). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw383>.
- Safety and clinical activity of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in treatment-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. [J. Journal of Clinical Oncology https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9029 (accessed Dec 29, 2019).
- Garassino MC, Cho B-C, Kim J-H, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, Corral Jaime J, Gray JE, Powderly J, Chouaid C, Bidoli P, Wheatley-Price P, Park K, Soo RA, Huang Y, Wadsworth C, Dennis PA, Rizvi NA. ATLANTIC Investigators. Durvalumab

- as Third-Line or Later Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLANTIC): An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(4): 521–536. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30144-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30144-X).
- Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn M-J, van den Heuvel MM, Cobo M, Vicente D, Smolin A, Moiseyenko V, Antonia SJ, Le Moulec S, Robinet G, Natale R, Schneider J, Shepherd FA, Geater SL, Garon EB, Kim ES, Goldberg SB, Nakagawa K, Raja R, Higgs BW, Boothman A-M, Zhao L, Scheuring U, Stockman PK, Chand VK, Peters S. MYSTIC Investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(5): 661–674. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0237>.
- First-line Durvalumab Improves Survival | ESMO <https://www.esmo.org/Oncology-News/First-line-Durvalumab-Improves-Survival-Compared-to-Chemotherapy-in-Metastatic-NSCLC> (accessed Jan 3, 2020).
- Peters S, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn M-J, Baas P, Dols MC, Smolin A, Vicente D, Moiseyenko V, Antonia SJ, Nakagawa K, Goldberg SB, Kim E, Raja R, Brohawn P, Clemett D, Thyagarajah P, Scheuring U, Liu F, Rizvi N. Abstract CT074: Tumor Mutational Burden (TMB) as a Biomarker of Survival in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MNSCLC): Blood and Tissue TMB Analysis from MYSTIC, a Phase III Study of First-Line Durvalumab ± Tremelimumab vs Chemotherapy. *Cancer Res* 2019; 79(13 Supplement): CT074–CT074. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-CT074>.
- Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R, Yamanaka T, Bozonnet M-C, Uitterhoeve A, Wang X, Stewart L, Arriagada R, Burdett S, Pignon J-P. Meta-Analysis of Concomitant versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(13): 2181–2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>.

- Formenti SC, Demaria S. Combining Radiotherapy and Cancer Immunotherapy: A Paradigm Shift. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105(4): 256–265. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs629>.
- Golden EB, Pellicciotti I, Demaria S, Barcellos-Hoff MH, Formenti SC. The Convergence of Radiation and Immunogenic Cell Death Signaling Pathways. *Front Oncol* 2012; 2: 88. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00088>.
- Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, Formenti SC. Ionizing Radiation Inhibition of Distant Untreated Tumors (Abscopal Effect) Is Immune Mediated. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58(3): 862–870. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.012>.
- Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, Garon EB, Lee P. Previous Radiotherapy and the Clinical Activity and Toxicity of Pembrolizumab in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the KEYNOTE-001 Phase 1 Trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(7): 895–903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30380-7).
- Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, Langer CJ, Raben D, Perez B, Özgüroğlu M, Daniel D, Villegas A, Vicente D, Hui R, Murakami S, Paz-Ares L, Poole L, Wadsworth C, Dennis PA, Antonia SJ. 1363O Efficacy and Safety Evaluation Based on Time from Completion of Radiotherapy to Randomization with Durvalumab or Placebo in Pts from PACIFIC. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl_8). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy291>.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S. Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann. Oncol.* 2019; 30(5): 863–870. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy474>.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim Y-C, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M. PACIFIC Investigators. Durvalumab

after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(20): 1919–1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.

19. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, Cho BC, Planchard D, Paz-Ares L, Faivre-Finn C, Vansteenkiste JF, Spigel DR, Wadsworth C, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M, Antonia SJ. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020; 15(2): 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002>.

20. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Spigel DR, Garassino MC, Reck M, Senan S, Naidoo J, Rimmer A, Wu Y-L, Gray JE, Özgüroğlu M, Lee KH, Newton M, Wang L, Thiyagarajah P, Antonia SJ. LBA49 Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC: 4-Year Survival Update from the Phase III PACIFIC Trial. *Annals of Oncology* 2020; 31: S1178–S1179. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2281>.

21. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M,

Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim Y-C, Karapetis CS, Hiet S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342–2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.

22. Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, Langer CJ, Raben D, Perez B, Özgüroğlu M, Daniel D, Villegas A, Vicente D, Hui R, Murakami S, Paz-Ares L, Poole L, Wadsworth C, Dennis PA, Antonia SJ. 1363O Efficacy and Safety Evaluation Based on Time from Completion of Radiotherapy to Randomization with Durvalumab or Placebo in Pts from PACIFIC. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl_8). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy291>.

23. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim Y-C, Karapetis CS, Hiet S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M.

PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342–2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.

24. European Medical Agency. Imfinzi: Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/En/Documents/Product-Inf>.

25. FDA Approves Additional Dosing Option of Durvalumab for Stage III NSCLC, Advanced Bladder Cancer <https://www.cancernetwork.com/view/fda-approves-additional-dosing-option-of-durvalumab-for-stage-iii-nscl-advanced-bladder-cancer> (accessed Nov 29, 2020).

26. Imfinzi-Epar-Product-Information_cs.Pdf.

27. Durm GA, Althouse SK, Sadiq AA, Jalal SI, Jabbour S, Zon R, Kloecker GH, Fisher WB, Reckamp KL, Kio EA, Langdon RM, Adesunloye B, Gentzler RD, Hanna NH. Phase II Trial of Concurrent Chemoradiation with Consolidation Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. *JCO* 2018; 36(15_suppl): 8500–8500. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8500.