

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 progresse 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, Jaeger 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. | *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, Thiagarajah 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, Bozonnat 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, Pellicciotta 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).
- Favre-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, Favre-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