

# Atezolizumab ve studii OAK – naděje pro nemocné s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic

MUDr. Jana Krejčí, MUDr. Petr Opálka, CSc., MBA | Klinika pneumologie 3. lékařské fakulty UK a Nemocnice Na Bulovce

## Souhrn

Krejčí J, Opálka P. Atezolizumab ve studii OAK – naděje pro nemocné s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic. *Farmakoterapie* 2020;16(2):219–224.

Léčba pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic se rozšířila o další molekulu z řady imunoterapie, která byla registrována Evropskou lékovou agenturou (EMA) a od 1. března 2020 je i hrazena v ČR. Jedná se o atezolizumab – humanizovanou monoklonální protilátku IgG1 namířenou proti PD-L1 (ligand 1 programované buněčné smrti), čímž blokuje vazbu PD-L1 na receptory PD-1 a vede k obnovení protinádorové imunity. Studie III. fáze OAK srovnávala atezolizumab s docetaxelem u pacientů s lokálně pokročilým či generalizovaným nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) a prokázala jeho účinnost bez ohledu na expresi PD-L1 a zároveň dobrý bezpečnostní profil. V rámci studie byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1. Celkové přežití (OS) po minimálně 26měsíčním sledování bylo signifikantně prodlouženo v rámci s atezolizumabem – 13,8 měsíce vs. 9,6 měsíce (HR: 0,73;  $p = 0,0003$ ). Nejdelšího přežití bylo dosaženo ve skupině pacientů s vysokou expresí PD-L1, nicméně i ve skupině nemocných s negativní expresí PD-L1 bylo dosaženo prodloužení přežití (HR pro OS: 0,77; četnost dvouletého OS 30 % vs. 18,3 %).

## Klíčová slova

atezolizumab, PD-L1, NSCLC, imunoterapie

## Summary

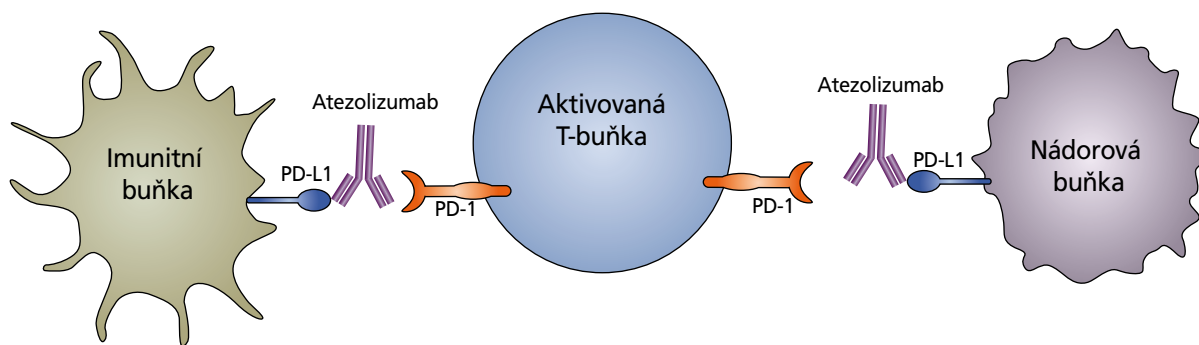
Krejčí J, Opálka P. Atezolizumab in OAK trial – hope for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Farmakoterapie* 2020;16(2):219–224.

Treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer has been extended by another molecule of immunotherapy, which has been registered by the European Medicines Agency (EMA) and has been reimbursed in the Czech Republic since 1 March 2020. It is atezolizumab – a humanized IgG1 monoclonal antibody directed against PD-L1 (ligand 1 of programmed cell death), thereby blocking PD-L1 binding to PD-1 receptors and leads to restoration of anti-tumor immunity. The OAK phase III study compared atezolizumab with docetaxel in patients with locally advanced or generalized non-small cell lung cancer (NSCLC) and demonstrated its efficacy regardless of PD-L1 expression and a good safety profile. In the study, patients were randomized in a 1 : 1 ratio. Overall survival (OS) after a minimum of 26 months of follow-up was significantly prolonged in the atezolizumab arm – 13,8 months vs. 9,6 months (HR: 0,73;  $p = 0,0003$ ). The longest survival was achieved in the PD-L1 high-expressing group, but in the PD-L1 negative-expressing group, survival was also prolonged (HR for OS: 0,77; two-year OS rate 30 % vs. 18,3 %).

## Key words

atezolizumab, PD-L1, NSCLC, immunotherapy

obrázek 1 Mechanismus účinku atezolizumabu



## Úvod

Bronchogenní karcinom patří mezi onkologická onemocnění, která jsou velice závažnou diagnózou jak svou vysokou četností, tak i úmrtností.<sup>1</sup> Pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) mají obecně špatnou prognózu a 5leté přežití se pohybuje pod 5%.<sup>2,3</sup> Poslední desetiletí nabídlo onkologii nové terapeutické možnosti pro pacienty s pokročilým NSCLC, a to včetně inhibitorů imunitního kontrolního bodu (checkpoint inhibitory), které mají za cíl terapeuticky využít vlastní imunitní systém.

Atezolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která se přímo váže na ligand 1 programované buněčné smrti (PD-L1) a poskytuje duální blokádu receptorů PD-1 a B7.1. Tím uvolňuje inhibici imunitní odpovědi zprostředkované vazbou PD-L1/PD-1 a aktivuje vlastní protinádorovou imunitu bez navození buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách.<sup>4,5</sup> (obrázek 1).

## Design studie OAK – NCT02008227

Tato multicentrická randomizovaná a nezaslepená studie III. fáze měla ve svém souboru zahrnuto 850 nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic stadia IIIB a IV, a to jak skvamózního, tak neskvamózního histologického typu. Nemocní byli předléčeni 1–2 chemoterapeutickými

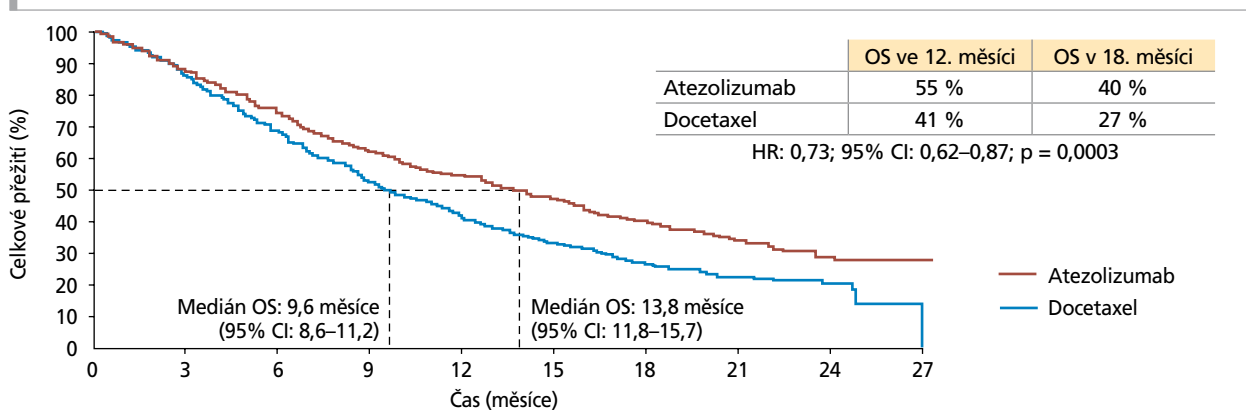
režimy (z nichž alespoň jeden byl platinový derivát). Výkonostní stav (PS) dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) byl 0–1.

Nemocní byli stratifikováni podle míry exprese PD-L1, podle počtu předchozích chemoterapeutických režimů a podle histologie. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě atezolizumabem i. v. ve fixní dávce 1 200 mg každé 3 týdny do ztráty klinického přínosu posouzeného zkoušejícím lékařem, nebo docetaxelem v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> intravenózní infuzí 1. den každého 3týdenního cyklu do progresu onemocnění. Primárními sledovanými ukazateli studie byly OS v celém souboru a u nemocných s pozitivitou exprese PD-L1.<sup>6</sup> Následně byla publikována další analýza (medián follow-up 28 měsíců), ve které byly posuzovány charakteristiky dlouhodobě přežívajících pacientů (LTS – long-term survivors, dále medián OS > 24 měsíců) a vliv dosažení léčebné odpovědi na dlouhodobé přežití i naopak. Zaznamenáván byl rovněž výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčbou a imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAE).<sup>7</sup>

## Výsledky studie OAK – celkové přežití a víceleté přežití

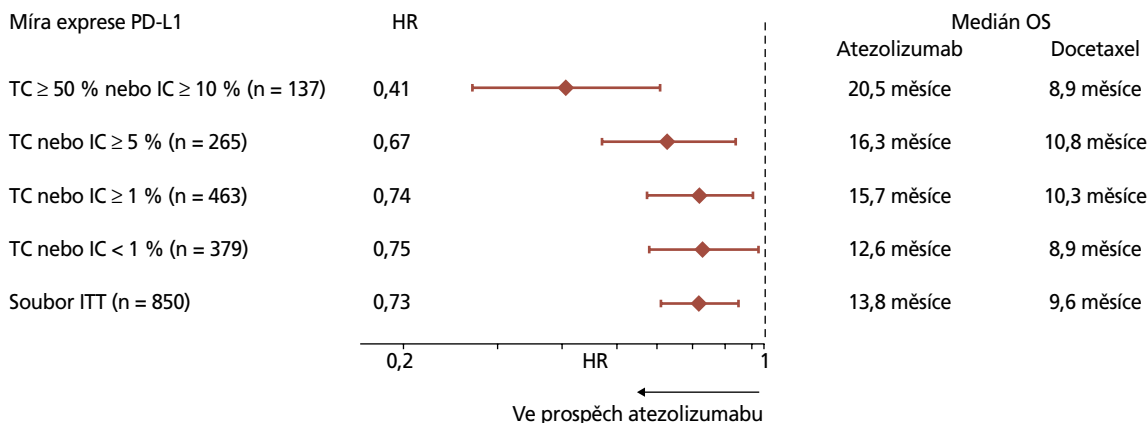
V celé populaci pacientů byl medián celkového přežití signifikantně prodloužen u nemocných léčených atezolizumabem – 13,8 měsíce – ve srovnání s ramenem nemoc-

obrázek 2 Celkové přežití (OS) pacientů v populaci ITT (Podle 6)



obrázek 3 Celkové přežití (OS) podle míry exprese PD-L1 (Podle 6)

Superiorita atezolizumabu z hlediska celkového přežití byla prokázána u pacientů bez ohledu na míru exprese PD-L1, včetně pacientů s nízkou expresí nebo s negativitou PD-L1.



Vysvětlivky

TC – nádorové buňky (tumor cells); IC – imunitní buňky infiltrující nádor (tumor infiltrating immune cells);

ITT – podle léčebného záměru (intention-to-treat)

ných léčených docetaxelem – 9,6 měsíce (HR: 0,73;  $p = 0,0003$ ) (obrázek 2).

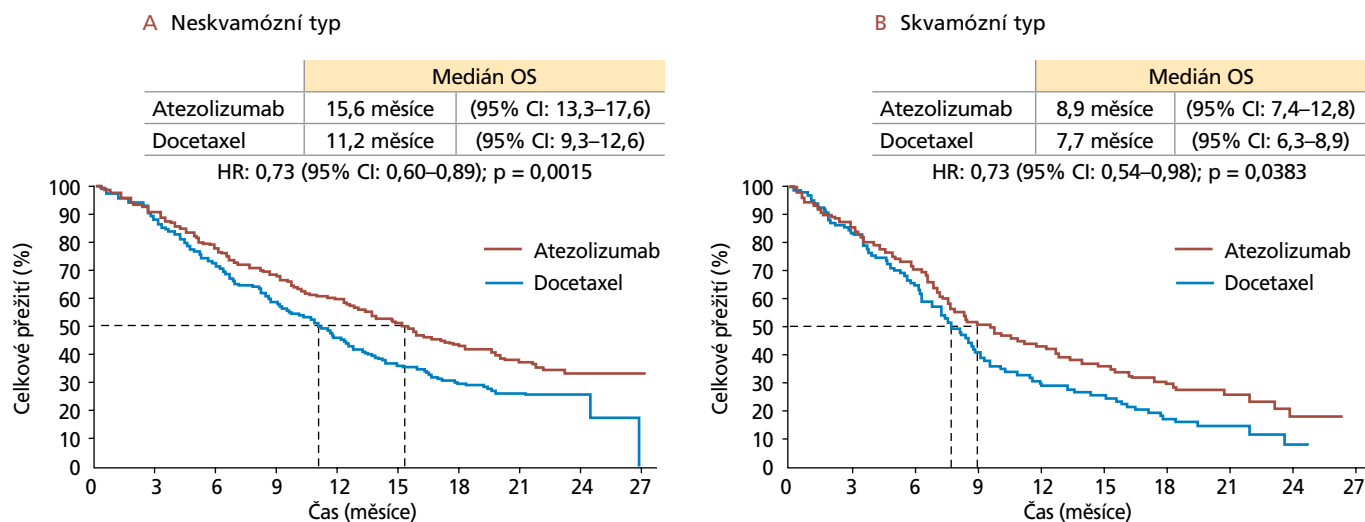
Z pohledu pacientů s expresí PD-L1 nad 50 % byl tento poměr ještě výraznější (20,5 vs. 8,9), když ve skupině atezolizumabu bylo riziko úmrtí sníženo o 59 %. Statisticky významné prodloužení přežití však bylo pozorováno i u pacientů s nízkou expresí nebo dokonce s negativitou PD-L1 (obrázek 3). Přínos z léčby byl též prokázán v obou histologických subtypech – jak skvamózním, tak neskvamózním (obrázek 4).

Analýze dlouhodobě přežívajících, ve které byl oproti první publikaci prodloužen follow-up o 7 měsíců, se věno-

val von Pawel.<sup>7</sup> Hodnocení celkového přežívání podle nejlepší léčebné odpovědi (BOR – best overall response) prokázalo u pacientů, kteří měli úplnou nebo částečnou léčebnou odpověď (PR či CR) v rameni atezolizumabu, 2leté celkové přežití (OS) 77 % oproti 48 % ve skupině s docetaxelem. Nicméně i u pacientů, kteří měli jako nejlepší odpověď stabilizaci (SD) nebo dokonce progresi (PD) onemocnění, bylo prodloužení 2letého celkového přežití významné ve prospěch atezolizumabu (SD 33 % vs. 27 %, PD 17 % vs. 7 %).

Dlouhodobě přežívající pacienti byli definováni jako ti, kteří přežívali déle než 24 měsíců. Podíl dlouhodobého

obrázek 4 Celkové přežití při léčbě atezolizumabem u pacientů s neskvamózním (A) a skvamózním (B) NSCLC (Podle 6)



Medián celkového přežití byl při léčbě atezolizumabem delší u neskvamózního i skvamózního NSCLC.

tabulka 1 Výskyt nežádoucích účinků při léčbě atezolizumabem (Podle 6, 9)

Nejčastější nežádoucí účinky	Všechny stupně	Stupeň 3–4
Únava	35,9 %	3,4 %
Snížená chuť k jídlu	25,5 %	1,1 %
Nauzea	23,5 %	1,1 %
Kašel	20,8 %	0,3 %
Dušnost	20,5 %	3,7 %
Průjem	19,7 %	1,1 %
Vyrážka	19,5 %	1,1 %
Bolesti zad	15,3 %	1,6 %
Horečka	20,1 %	0,5 %
Zvracení	15,0 %	0,8 %
Artralgie	13,9 %	0,7 %
Astenie	14,5 %	2,0 %
Pruritus	12,6 %	0,2 %
Muskuloskeletální bolesti	13,0 %	0,6 %
Infekce močových cest	11,6 %	2,7 %

Ve studiích s atezolizumabem v monoterapii (n = 3 178) byl zaznamenán nízký výskyt nežádoucích účinků stupně ≥ 3 a atezolizumab měl příznivý bezpečnostní profil s nízkou toxicitou (v porovnání se standardní léčbou).

přežití byl vyšší mezi pacienty léčenými atezolizumabem (30 %) v porovnání s nemocnými léčenými docetaxelem (20 %). Nejvyšších terapeutických úspěchů bylo dosaženo u žen, pacientů s neskvamózním NSCLC či s výkonnostním stavem dle ECOG 0, dále u nemocných s vysokou expresí PD-L1 nebo genetického podpisu efektorových T-lymfocytů (geny CD274, IFNG a CXCL9). Dlouhodobé přežití však nebylo omezeno jen na pacienty s expresí PD-L1, neboť 40 % LTS léčených atezolizumabem vykazovalo negativitu exprese PD-L1.

## Nežádoucí účinky ve studii OAK

Přestože LTS pacientům byl atezolizumab aplikován po dlouhou dobu, byl velice dobře snášen a nedocházelo k výrazným nežádoucím účinkům. Četnost TRAE (treatment-related AE) stupně 3–4 byla u pacientů charakterizovaných jako LTS i non-LTS (léčených atezolizumabem) obdobná (19 % vs. 15 %), podobně jako četnost nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby (9 % vs. 8 %). Nejčastějšími TRAE u LTS byly průjem, únava a svědění stupně 1–2. Taktéž imunitně podmíněné AE byly obvykle mírného průběhu, nejčastěji se vyskytovala hypotyreóza (5,2 %), dále pneumonitida (2,7 %), hepatitida (2,0 %) a kolitida (1,1 %). Ostatní výskyt byl nižší než 1 procento (tabulka 1 a 2).

## Pohled z praxe

Ve studii publikovaná data jsou velmi rozsáhlá a podrobná. Velkou výhodou atezolizumabu je výborná účinn

ost i snášenlivost, a to nejen u pacientů s vysokou expresí PD-L1.

Zejména u neskvamózního histologického typu může být prodloužení přežití bez ohledu na expresi PD-L1 významnou výhodou. V současnosti představuje v ČR atezolizumab jedinou imunoterapeutickou léčbu, která prodlužuje přežití i pacientů s nízkou expresí PD-L1 ve 2. a vyšších liniích léčby u neskvamózního NSCLC.<sup>8</sup>

Vzhledem k nízké a dobře zvladatelné toxicitě je vhodný i pro starší nemocné, kteří mívají vysokou hematotoxicitu při chemoterapiích. Neméně důležitá je i jednoduše podání, kdy k léčbě jsou indikováni nemocní s jednotnou dávkou 1 200 mg i. v. každé 3 týdny. Nižší frekvence návštěv může znamenat značné úspory času i financí jak pro pacienty, tak pro lékaře.

tabulka 2 Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků při léčbě atezolizumabem (Podle 9)

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Všechny stupně
Pneumonitida	2,7 % (87)
Hepatitida	2,0 % (62)
Kolitida	1,1 % (34)
Endokrinopatie	
Hypotyreóza	5,2 % (164)
Hypertyreóza	0,9 % (30)
Insuficience nadledvin	0,4 % (12)
Zánět hypofýzy	< 0,1 % (2)
Diabetes mellitus	0,3 % (11)
Meningoencefalitida	0,4 % (13)
Neuropatie	0,2 % (5)
Myasthenia gravis	0,1 % (1)
Pankreatitida	0,6 % (18)
Myokarditida	< 0,1 % (2)
Nefritida	0,1 % (3)
Myozitida	0,4 % (12)

Ve studiích s atezolizumabem v monoterapii (n = 3 178) byl zaznamenán nízký výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků a kvůli imunitně podmíněným nežádoucím účinkům ukončilo léčbu méně než 1,5 % pacientů léčených atezolizumabem v monoterapii.

## Závěr

Analýzy studie OAK dokládají, že klinický přínos atezolizumabu v porovnání s docetaxelem z hlediska prodloužení celkového přežití přetrvává i po více než dvou letech sledování, přičemž snášenlivost atezolizumabu je dobrá. Více dlouhodobě přežívajících pacientů bylo ve skupině léčené atezolizumabem (28 % vs. 18 %). Celkové přežívání bylo ve skupině atezolizumabu prodlouženo napříč skupinami pacientů bez ohledu na míru exprese PD-L1, u vysokých expresorů bylo dle očekávání riziko úmrtí sníženo nejvíce

(o 59 %), ale i u pacientů s nízkou nebo žádnou expresí PD-L1 bylo snížení rizika úmrtí statisticky významné. Dlouhodobé přežití bylo pozorováno ve všech skupinách pacientů definovaných podle nejlepší dosažené odpovědi, včetně pacientů se stabilizací onemocnění nebo jeho progresí.

Všechny tyto závěry vedly ke schválení léku pro nemocné s NSCLC do 2. linie léčby, čímž kliničtí onkologové dostali do rukou novou a bezpečnou léčebnou zbraň.

*Práce byla podpořena výzkumným projektem Univerzity Karlovy PROGRES Q28 – Onkologie.*

#### Literatura

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7–30.
- 2 Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:271–89.
- 3 [www.svod.cz](http://www.svod.cz).
- 4 Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563–7.
- 5 Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39:1–10.
- 6 Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65.
- 7 von Pawel J, Bordonari R, Satouchi M, et al. Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study. *Eur J Cancer* 2019;107:124–32.
- 8 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39.
- 9 Tecentriq SPC, [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), datum poslední revize 13. 2. 2020