

CITYSCAPE: primární analýza studie kombinace tiragolumab + atezolizumab vs. placebo + atezolizumab

MUDr. Libor Havel | Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Úvod

Imunoterapie se v dnešní době stala nedílnou součástí algoritmů používaných v léčbě karcinomu plic. Doposud se v praxi etablovaly pouze protilátky anti-PD-1, anti-PD-L1 a anti-CTLA-4, které jsou používány buď v monoterapii, nebo jako součást kombinací. Obrovská pestrost a variabilita imunitního systému však přímo vybízí k vývoji nových molekul s imunomodulačním účinkem působících na odlišné části imunitního systému.

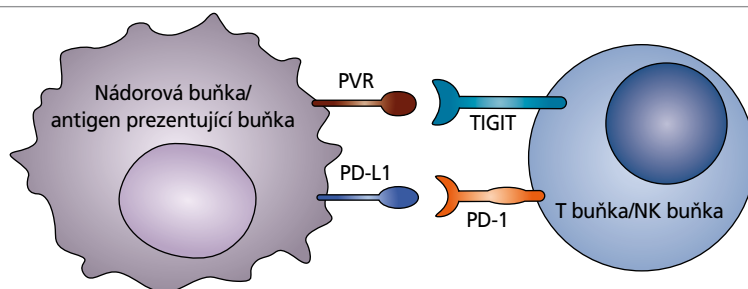
TIGIT (T-buněčný imunoreceptor s Ig a ITIM doménami) je inhibiční receptor, který se vyskytuje na řadě buněk imunitního systému, včetně T-buněk a NK buněk. Vazbou na svůj ligand PVR (poliovirus receptor, CD155), který se nachází na nádorových buňkách či na dendritických buňkách, TIGIT inhibuje T-buněčnou aktivitu, což ho řadí do množiny kontrolních bodů imunitních reakcí (immune checkpoints). TIGIT je ve vyšší míře exprimován (často souběžně s PD-1) na nádorově specifických CD8+ buňkách imunitního systému a na CD8+ tumor infiltrujících buňkách.

Tiragolumab je plně humánní IgG1/κ anti-TIGIT monoklonální protilátka, která blokuje navázání TIGIT na jeho receptor PVR. Tím může napomoci obnovení protinádorové imunitní odpovědi. Kombinace s inhibičí obdobně fungující dráhy PD-1/PD-L1 může vést k synergistickému posílení protinádorové imunitní reakce (obrázek 1).

V preklinických modelech kombinace protilátek anti-TIGIT a anti-PD-L1 v myším modelu zlepšovala kontrolu nádoru a prodlužovala přežívání.

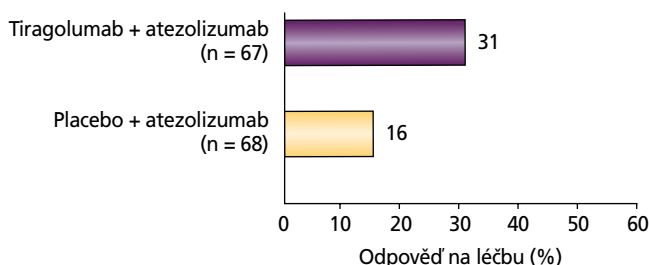
Ve studii fáze Ia byl tiragolumab testován v monoterapii u nemocných s různými solidními nádory, kombinaci s atezolizumabem testovala studie fáze Ib (studie GO30103, NCT02794571). Tiragolumab byl dobře snášen jak v monoterapii, tak i v kombinaci. Zároveň byly zaznamenány

obrázek 1 Kombinace inhibice dráhy TIGIT s inhibicí dráhy PD-1/PD-L1 může vést k synergistickému posílení protinádorové imunitní reakce (Podle 2)



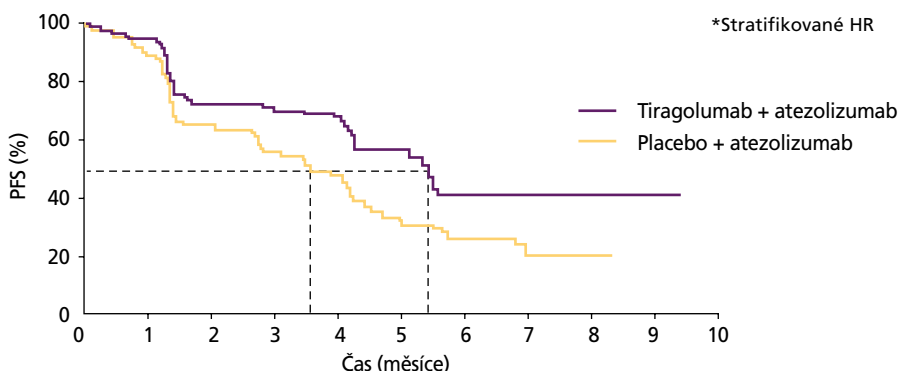
obrázek 2 Celková míra odpovědi (ORR) a přežití bez progresce (PFS) ve studii CITYSCAPE – primární analýza ke dni 30. 6. 2019 (Podle 1)

A ORR v ITT populaci (n = 135)



B Investigátory hodnocené PFS v ITT populaci

	Počet událostí	Medián (95% CI)	HR (95% CI)
Tiragolumab + atezolizumab	35 (52 %)	5,42 měs. (4,21–NE)	0,57*
Placebo + atezolizumab	47 (69 %)	3,58 měs. (2,73–4,44)	(0,37–0,90)



Vysvětlivky
ITT – intention-to-treat; NE – nehodnotitelné (non-evaluable)

tabulka 1 Charakteristiky ITT populace na začátku studie (Podle 1)

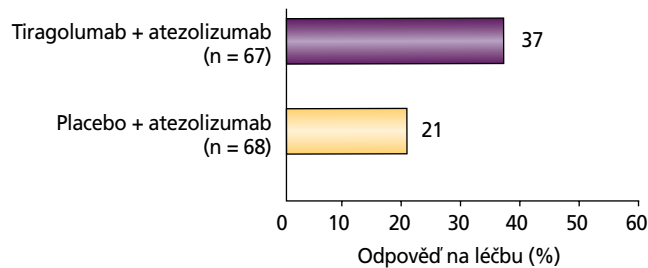
	Tiragolumab + atezolizumab (n = 67)	Placebo + atezolizumab (n = 68)
Věk < 65 let	28 (42 %)	28 (41 %)
Muži	39 (58 %)	48 (71 %)
Běloši	42 (63 %)	40 (59 %)
Asiaté	18 (27 %)	23 (34 %)
ECOG PS 0	20 (30 %)	19 (28 %)
Nekuřáci*	7 (10 %)	7 (10 %)
Neskvamózní histologie*	40 (60 %)	40 (59 %)
PD-L1 TPS ≥ 50 %*	29 (43 %)	29 (43 %)
PD-L1 TPS 1–49 %*	38 (57 %)	39 (57 %)

Vysvětlivky

*Stratifikační faktory

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; PS – performance status; TPS – nádorové proporční skóre

obrázek 3 Celková míra odpovědi v ITT populaci – aktualizace k 2. 12. 2019 (Podle 1)



Vysvětlivky

ITT – intention-to-treat

pozitivní signály účinnosti kombinační léčby, na základě kterých byl iniciován další krok výzkumu – studie CITYSCAPE.

Studie CITYSCAPE

Studie CITYSCAPE byla randomizovaná studie II. fáze, která hodnotila účinek přidání anti-TIGIT protilátky tiragolumabu k PD-L1 inhibitoru atezolizumabu v léčbě nemocných s pokročilým či metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic v 1. linii léčby. Podmínkou zařazení byla minimálně 1% PD-L1 pozitivita. K testování se používal systém Dako 22C3, připouštělo se lokální i centrální testování. Nemocní museli mít vyloučeny alterace EGFR a ALK.

Jako stratifikační faktory byla použita exprese PD-L1 (1–49 % vs. ≥ 50 %), histologický typ nádoru (skvamózní vs. neskvamózní) a expozice tabáku (ano vs. ne). Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě tiragolumabem 600 mg 1x za 3 týdny + atezolizumab 1 200 mg 1x za 3 týdny (TA) vs. placebo 600 mg 1x za 3 týdny + atezolizumab 1 200 mg 1x za

3 týdny (PA). Do studie bylo zařazeno celkem 135 nemocných, 67 do ramene TA a 68 do ramene PA.

Léčba probíhala do progresu nemoci či do ztráty klinického prospěchu. Koprímárními cíli byla četnost léčebných odpovědí (ORR) a doba do progresu nemoci (PFS). Sekundárními cíli byla bezpečnost, trvání léčebné odpovědi, celkové přežívání a kvalita života. Dále byla analyzována účinnost v závislosti na statusu PD-L1.

V základních charakteristikách byl soubor nemocných vyvážený; pouze u mužů bylo vyšší procento zařazeno v rameni PA než v TA (71 % vs. 58 %). Stejně tak Asiatů bylo více v rameni PA (34 % vs. 27 %).

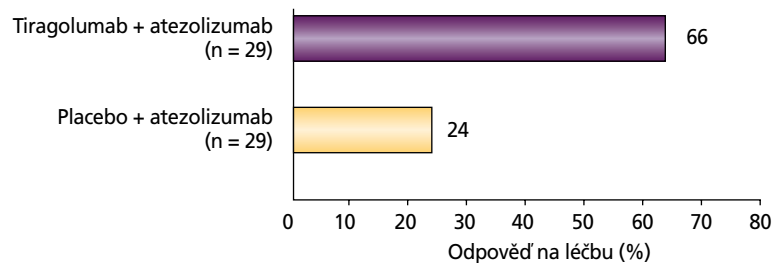
Primární analýza byla provedena k datu 30. 6. 2019 při střední době sledování 5,9 měsíce.

ORR byla v primární analýze 31 % v rameni TA a 16 % v rameni PA. Aktualizovaná data (k 2. 12. 2019) při střední době sledování 10,9 měsíce vykázala zlepšení ORR: 37 % v TA rameni a 21 % v PA rameni.

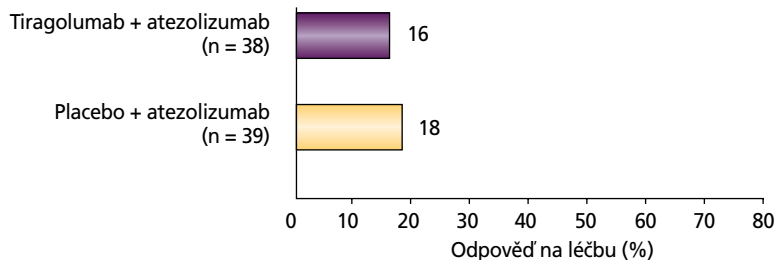
PFS hodnocené investigátory bylo v primární analýze 5,42 měsíce (4,21–NE) v TA rameni a 3,58 měsíce (2,73–4,44) v PA rameni, stratifikované HR bylo 0,57 (0,37–0,90). Aktualizovaná data PFS byla 5,55 (4,21–10,4) v TA rameni a 3,88 (2,73–4,53) v PA rameni, HR: 0,58 (0,38–0,89).

obrázek 4 Míra odpovědi podle exprese PD-L1 – data k 2. 12. 2019 (Podle 1)

A PD-L1 TPS ≥ 50 % (n = 58)



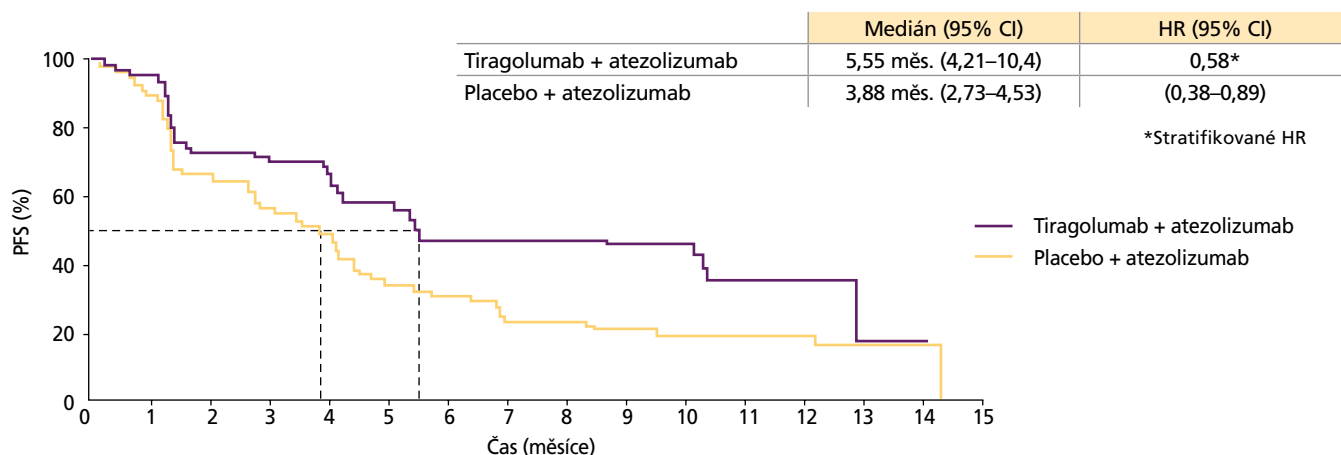
B PD-L1 TPS 1–49 % (n = 77)



Vysvětlivky

ITT – intention-to-treat; TPS – nádorové proporční skóre

obrázek 5 Investigátory hodnocené PFS v ITT populaci – aktualizace k 2. 12. 2019 (Podle 1)



Vysvětlivky
ITT – intention-to-treat

V populaci silných expresorů PD-L1 (PD-L1 TPS [nádorové proporční skóre] $\geq 50\%$) zareagovaly na léčbu 2/3 pacientů léčených kombinací tiragolumab s atezolizumabem ve srovnání s kontrolním ramenem (66 % vs. 24 %).

U slabých expresorů PD-L1 rozdíl v četnosti léčebných odpovědí nebyl (v TA 16 % vs. 18 % v PA).

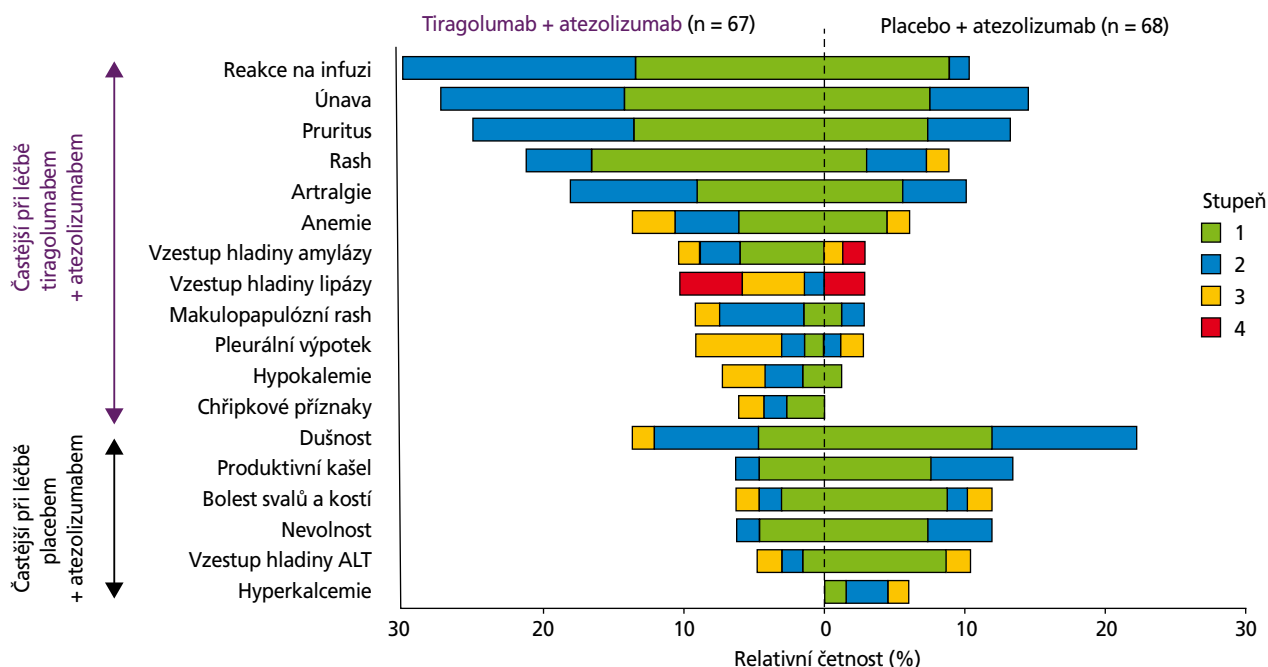
Evidentně vyšší účinnost u silných expresorů PD-L1 se odrážela i v PFS těchto nemocných, kde došlo k 70% redukcii rizika

progrese nebo smrti. V rameni TA nebylo mediánu PFS dosaženo (5,49–NE), v rameni PA byl medián PFS 4,11 (95% CI: 2,07–4,73), HR: 0,30 (0,15–0,61). U slabých expresorů PD-L1 bylo PFS v TA 4,04 a 3,58 v PA rameni.

Přestože léčebná expozice byla výrazně delší v rameni s tiragolumabem (4,99 měsíce) než v rameni s placebem (2,81 měsíce), byl bezpečnostní profil poměrně vyrovnaný. Závažných toxicit stupně 3–5 bylo v TA rameni 48 %, v PA rameni 44 %. Jediný větší rozdíl byl ve výskytu příhod vedoucích

k modifikaci dávky či přerušení léčebného režimu (40 % v TA vs. 28 % v PA). Z imunitně podmíněných nežádoucích příhod se v TA rameni více vyskytovaly vyrážka, infuzní reakce, pankreatitida a hypothyreóza, ostatní nežádoucí účinky se vyskytovaly velmi podobně v obou ramenech a byly převážně mírného stupně. Z profilu je patrné, že tiragolumabem přidaná toxicita nebude představovat závažnější problém. Nebyly zaznamenány nové typy imunitně podmíněných toxicit v kombinaci TA.

obrázek 6 Výskyt nežádoucích účinků (rozdíl mezi rameny > než 5 %) k 2. 12. 2019 (Podle 1)



Závěr

Kombinace tiragolumabu s atezolizumabem prokázala v této studii superioritu oproti monoterapii atezolizumabem jak v ORR, tak PFS. Z kombinační léčby měli významně větší prospěch nemocní s vysokou expresí PD-L1. Četnost nežádoucích účinků byla vyšší v rameni s tiragolumabem – jednalo se převážně o infuzní reakce a vyrážku, obojí stupně 1–2.

Pozitivní výsledky studie CITYSCAPE daly základ studii III. fáze (SKYSCRAPER-01), která hodnotí kombinaci tiragolumab + atezolizumab oproti atezolizumabu

v 1. linii léčby pokročilého NSCLC s PD-L1 expresí $\geq 50\%$.

Anti-TIGIT protilátka tiragolumab v kombinaci se zavedenou imunoterapií atezolizumabem tak představuje po kombinacích založených na anti-CTLA-4 s anti-PD-1 protilátkami kvalitativně nový typ protinádorové léčby. Její hlavní výhodou pro nemocné by byla možnost odsunout nutnost aplikace cytotoxické chemoterapie až do vyšších linií léčby, eventuálně ji eliminovat vůbec. Ke klasickým otázkám týkajícím se imunoterapie (zejména jaká je nezbyt-

ná doba léčby, resp. kdy léčbu ukončovat) se ovšem budou objevovat problémy nové (například jak rozpoznat, která část dubletu způsobuje imunitně mediovanou toxicitu).

Literatura

- 1 Rodriguez-Abreu D, Lynne Johnson M, Hussein MA, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 15):abstract 9503.
- 2 Manieri NA, Chiang EY, Grogan JL. TIGIT: a key inhibitor of the cancer immunity cycle. *Trends Immunology* 2017;38:20–8.