

Atezolizumab v kombinaci s nab-paklitaxelem v 1. linii léčby pokročilého triple negativního karcinomu prsu – aktualizované výsledky studie IMpassion130

Úvod

Triple negativní karcinom prsu (TNBC) tvoří 15–20 % případů karcinomů prsu a je charakterizován absencí hormonálních receptorů i receptorů HER2. Standardem léčby pacientů s pokročilým nebo metastatickým TNBC byla donedávna pouze chemoterapie; k té se nověji přidaly bevacizumab a inhibitory poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP) u pacientů s prokázanou mutací BRCA. Prognóza nemocných s TNBC však nadále zůstává nepříznivá, a jsou proto hledány nové terapeutické možnosti. Vzhledem k vysoké účinnosti imunoterapie u jiných typů malignit a průkazu zvýšené exprese ligandu receptoru programované buněčné smrti (PD-L1) u TNBC začaly být také v této indikaci zkoušeny inhibitory imunitních kontrolních bodů.

Ve studii IMpassion130 byla hodnocena kombinace inhibitoru PD-L1 atezolizumabu a nab-paklitaxelu u nemocných s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým TNBC. V době primární analýzy, při mediánu délky sledování 12,9 měsíce, bylo při této terapii zaznamenáno statisticky významné prodloužení přežití bez progresu (PFS), a to jak v celém souboru podle léčebného záměru (ITT) (medián PFS 7,2 vs. 5,5 měsíce; HR: 0,80; 95% CI: 0,69–0,92; $p = 0,002$), tak u pacientů s pozitivitou PD-L1 (7,5 měsíce vs. 5,0 měsíců; HR: 0,62; 95% CI: 0,49–0,78; $p < 0,001$). Co se týká celkového přežití (OS), v době primární analýzy bylo zaznamenáno 43 % příhod a při hodnotě HR 0,84 (95% CI: 0,69–1,02; $p = 0,08$) nebyla překročena předem specifikovaná hranice statistické významnosti ($\alpha = 0,0065$).

Cíl studie

Cílem této analýzy bylo zhodnotit celkové přežití pacientů ve studii IMpassion130,

a to jednak v celém souboru (ITT) a jednak u pacientů s nádory s pozitivitou PD-L1.

Metodika

Studie IMpassion130 byla multicentrická randomizovaná placebem kontrolovaná dvojitě zaslepená studie III. fáze, do které bylo zařazeno 902 dosud neléčených dospělých pacientů s histologicky potvrzeným neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým TNBC a výkonnostním stavem dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 nebo 1. Pacienti byli v poměru 1 : 1 náhodně přiřazeni k léčbě atezolizumabem v dávce 840 mg intravenózně 1. a 15. den každého 28denního cyklu v kombinaci s nab-paklitaxelem v dávce 100 mg/m² intravenózně 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu ($n = 451$), nebo k užívání placeba v kombinaci s nab-paklitaxelem ($n = 451$); terapie byla podávána do progresu nebo nevládnutelné toxicity. Stratifikační kritéria zahrnovala předchozí (neo)adjuvantní léčbu ta-

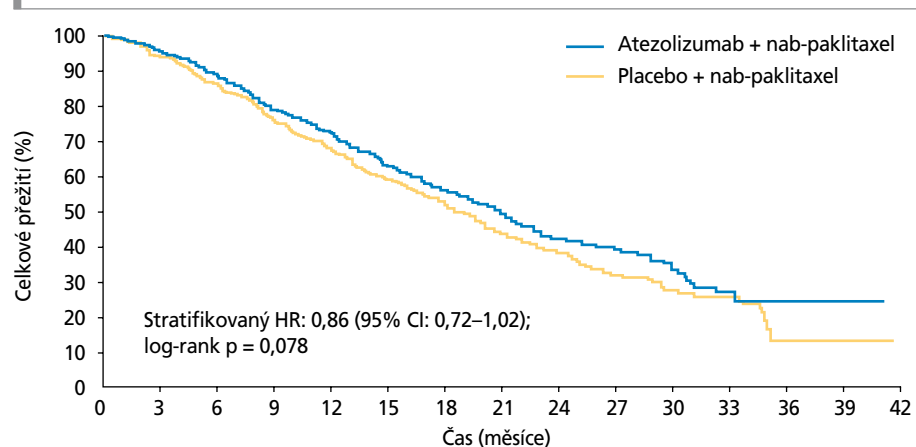
xany, přítomnost jaterních metastáz a expresi PD-L1 imunitními buňkami infiltrujícími nádor.

Primárními sledovanými parametry byly PFS a OS hodnocené výzkumným týmem, které byly stanovovány v souboru ITT a v souboru pacientů s pozitivitou exprese PD-L1 (tj. exprese PD-L1 imunitními buňkami infiltrujícími nádor ≥ 1 %). Sekundárními sledovanými parametry byly četnost objektivních léčebných odpovědí (ORR), trvání léčebné odpovědi (DOR) a doba do zhoršení celkového zdravotního stavu dle dotazníku EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30). Mezi experimentální sledované parametry studie patřily prognostické, prediktivní a farmakodynamické biomarkery a jejich souvislost se zdravotním stavem a výsledky léčby.

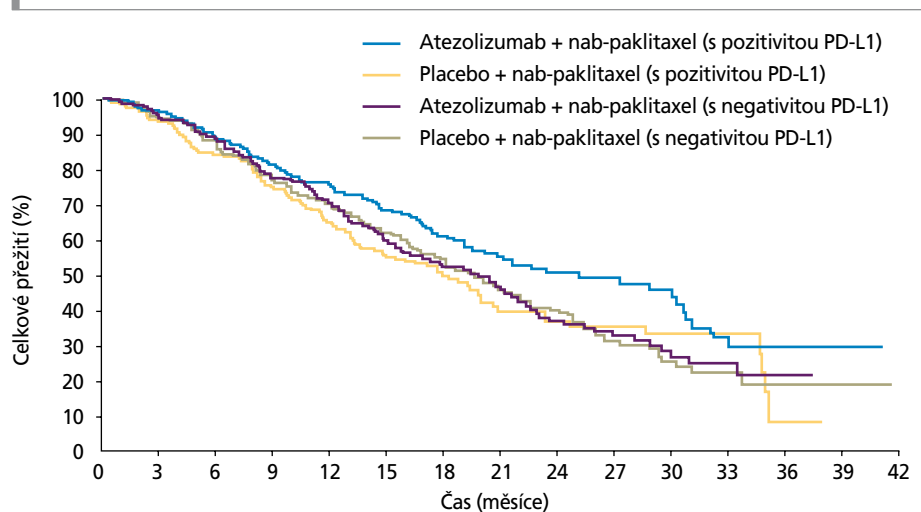
Výsledky

Výchozí charakteristiky pacientů v obou ramenech studie byly podobné. Medián

obrázek 1 Celkové přežití při terapii kombinací atezolizumab + nab-paklitaxel vs. placebo + nab-paklitaxel ve studii IMpassion130 – soubor ITT (Podle 1)



obrázek 2 Celkové přežití při terapii kombinací atezolizumab + nab-paklitaxel vs. placebo + nab-paklitaxel ve studii IMpassion130 v závislosti na expresi PD-L1 (Podle 1)



věku nemocných byl 55 let (rameno s atezolizumabem), resp. 56 let (placebové rameno), většina pacientů byli běloši (68 %, resp. 67 %). 90 %, resp. 91 % pacientů mělo metastatické onemocnění, polovina nemocných měla metastázy v plicích. 51 % pacientů dříve užívalo taxany, 54 % nemocných bylo předléčeno antracykliny. Pozitivita PD-L1 byla prokázána u 41 % pacientů.

V době této analýzy, kdy medián délky sledování dosáhl 18,5 měsíce v ramenu s atezolizumabem a 17,5 měsíce v placebovému ramenu, bylo zaznamenáno úmrtí u 57 %, resp. 62 % nemocných. Medián OS v souboru ITT činil 21,0 měsíců (95% CI: 19,0–22,6) v ramenu s atezolizumabem vs. 18,7 měsíce (95% CI: 16,9–20,3) v placebovému ramenu (HR: 0,86; 95% CI: 0,72–1,02; $p = 0,078$) a četnost 2letého OS byla 42,4 % vs. 38,7 % (obrázek 1). V podskupině pacientů s pozitivitou PD-L1 byl zaznamenán medián OS 25,0 měsíců (95% CI: 19,6–30,7) v ramenu s atezolizumabem vs. 18,0 měsíců (95% CI: 13,6–20,1) v placebovému ramenu (HR: 0,71; 95% CI: 0,54–0,94) a četnost 2letého OS byla 50,7 % vs. 36,9 %. Vyhodnocen byl také medián OS v podskupině s negativitou PD-L1, který byl v obou ramenech podobný – 19,7 měsíce (95% CI: 16,3–21,6) vs. 19,6 měsíce (95% CI: 16,9–22,2) (HR: 0,97; 95% CI: 0,78–1,20) (obrázek 2).

V podskupinových analýzách souboru ITT byl signifikantní rozdíl z hlediska OS při terapii atezolizumabem v porovnání s placeboem pozorován u pacientů s PD-L1 pozitivitou (HR: 0,71; 95% CI: 0,54–0,94) a nemocných, kteří neabsolvovali (neo)adjuvantní chemoterapii (HR: 0,75; 95% CI: 0,57–0,99), včetně léčby taxany (HR: 0,76; 95% CI: 0,59–0,97) a antracykliny (HR: 0,71; 95% CI: 0,55–0,92).

Progrese onemocnění byla v době této analýzy zjištěna u 84 % pacientů z ramene s atezolizumabem, resp. u 90 % z placebového ramene. Medián PFS v souboru ITT činil 7,2 měsíce (95% CI: 5,6–7,4) v ramenu s atezolizumabem vs. 5,5 měsíce (95% CI: 5,3–5,6) v placebovému ramenu (HR: 0,80; 95% CI: 0,69–0,92; $p = 0,0021$) a četnost 2letého PFS byla 10 % vs. 6 %. V podskupině pacientů s pozitivitou PD-L1 byl zaznamenán medián PFS 7,5 měsíce (95% CI: 6,7–9,2) v ramenu s atezolizumabem vs. 5,3 měsíce (95% CI: 3,8–5,6) v placebovému ramenu (HR: 0,63; 95% CI: 0,50–0,80; $p < 0,0001$) a četnost 2letého PFS byla 12,4 % vs. 7,4 %. V podskupině s PD-L1 negativitou pak byl medián PFS v obou ramenech shodný – 5,6 měsíce (95% CI: 5,5–7,3) a 5,6 měsíce (95% CI: 5,4–7,3) (HR: 0,93; 95% CI: 0,7–1,11).

Nežádoucí účinky (NÚ) stupně 1–2 byly hlášeny u 49 % pacientů z ramene atezoli-

zumabu vs. u 55 % nemocných z placebového ramene, NÚ stupně 3–4 pak byly zaznamenány u 49 % vs. 43 % pacientů. Nejčastějšími NÚ stupně 3–4 byly neutropenie (8 % vs. 8 %), periferní neuropatie (6 % vs. 3 %) a únava (4 % vs. 3 %). Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby se vyskytly u 16 % vs. 7 % nemocných, přičemž nejčastější z těchto NÚ byla periferní neuropatie. Závažné NÚ byly dokumentovány u 23 % vs. 19 % pacientů a NÚ zvláštního významu u 58 % vs. 42 % nemocných, z NÚ zvláštního významu se v ramenu s atezolizumabem v porovnání s placebovému ramenem častěji objevily vyrážka, hypotyreóza, hypertyreóza, pneumonitida a adrenální insuficience.

Následnou terapií po progresi bylo léčeno 61 % pacientů z ramene s atezolizumabem a 65 % nemocných z placebového ramene, ve většině případů se jednalo o podávání antimetabolitů (kapecitabin, gemcitabin, fluorouracil, metotrexát).

Závěr

Výsledky této aktualizované analýzy studie IMpassion130 v souladu s výsledky primární analýzy ukazují, že celkové přežití pacientů s pokročilým triple negativním karcinomem prsu léčených v 1. linii atezolizumabem v kombinaci s nab-paklitaxelem je podobné jako u pacientů léčených samotným nab-paklitaxelem. Klinický přínos kombinované léčby však byl pozorován u nemocných s nádory s pozitivitou exprese PD-L1. Kombinaci atezolizumabu a nab-paklitaxelu tedy lze pokládat za významnou terapeutickou možnost u pacientů s PD-L1 pozitivním pokročilým nebo metastatickým triple negativním karcinomem prsu.

■ Zpracovala MUDr. Jana Fabiánová

Literatura

1 Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al.; IMpassion130 investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:44–59.