

Vhodný pacient pro léčbu abirateron acetátem

Matějů M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Základem terapie pokročilého karcinomu prostaty je chirurgická či farmakologická androgenní deprivace, u většiny nemocných však tato léčba časem selhává. Jako kastrálně rezistentní karcinom prostaty (castration-resistant prostate cancer – CRPC) je označováno onemocnění, u kterého navzdory kastracím hladinám testosteronu dochází k progresi charakterizované rostoucí hladinou prostatického specifického antigenu (PSA), výskytem či zhoršením klinické symptomatologie nebo zachycením nových lézí při radiografickém restagingu. Progrese CRPC může být nicméně i nadále spojena se stimulací androgenních receptorů (AR). Důvodem může být jak kumulace mutací genu pro AR, jež mj. umožňuje alternativní aktivaci non-androgenními ligandy, tak přetrvávání produkce testosteronu v nadledvinách či v tumoru samotném a v neposlední řadě také amplifikace genu pro AR, která vede ke zmnožení androgenních receptorů, a tím i k jejich zvýšené odpovědi na nižší hladiny testosteronu. K dalším zvažovaným patofyziologickým mechanismům vedoucím ke vzniku rezistence na hormonální manipulaci pak patří zapojení alternativních signálních drah či upregulace koaktivátorů adrenergní signalizace. Všechny zmíněné mechanismy zřejmě souvisejí s adaptací nádorových buněk na terapeutické snížení androgenní stimulace.

V poslední době bylo do klinické praxe zavedeno několik preparátů, u nichž byla prokázána schopnost ovlivnit androgenně podmíněnou signalizaci též u metastatického CRPC (mCRPC). V 1. linii terapie mCRPC je v současnosti u asymptomatických pacientů doporučeno podávání abirateron acetátu s prednisonem, enzalutamidu, prevence SRE (skeletal related event) či sledování. U symptomatických pacientů je pak doporučena terapie docetaxelem

v kombinaci s prednisonem. Pacienti se symptomatickými kostními metastázami a zároveň bez průkazu viscerálních metastáz, u nichž léčba docetaxelem není vhodná nebo účinná, jsou indikováni k terapii radiem-223. Ve 2. linii terapie mCRPC je u pacientů v dobrém výkonnostním stavu, kteří byli předlčeni režimem obsahujícím docetaxel, doporučen kabazitaxel spolu s prednisonem, abirateron acetát s prednisonem, enzalutamid či radium-223 (u pacientů se symptomatickými kostními metastázami, bez známých viscerálních metastáz) [1]. Jako první z moderních hormonálních léků 2. generace neboli léků patřících do skupiny ARTA (targeted agents – AR) byl uveden do praxe abirateron acetát, kterým se zabývá tato aktualita.

Abirateron acetát (AA) se *in vivo* metabolizuje na abirateron, selektivní inhibitor klíčového enzymu biosyntézy androgenů CYP17 (17alfa-hydroxylázy/C17, 20-lyázy). Abirateron acetát je podáván pacientům, u nichž je kastracní hladina testosteronu dosažena bilaterální orchiektomií či pomocí terapie analogy LHRH. Inhibice probíhá nejen v nadledvinách (plazmatická hladina testosteronu je téměř neměřitelná), ve varlatech, ale především přímo v nádorové tkáni.

Účinnost abirateron acetátu u pacientů s mCRPC byla stanovena ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných multicentrických studiích fáze III. Zatímco do hodnocení studie COU-AA-301 byli zahrnuti pacienti předlčeni docetaxelem, studie COU-AA-302 stanovovala účinnost léčby u asymptomatických či mírně symptomatických pacientů bez předchozí terapie docetaxelem. K dosažení kastracní hladiny testosteronu byl v obou studiích užíván analog LHRH či se jednalo o pacienty, kteří podstoupili orchiektomii. V obou studiích byl v rameni s ak-

Tato aktualita byla podpořena společností Janssen-Cilag s. r. o.



MUDr. Martin Matějů, Ph.D.

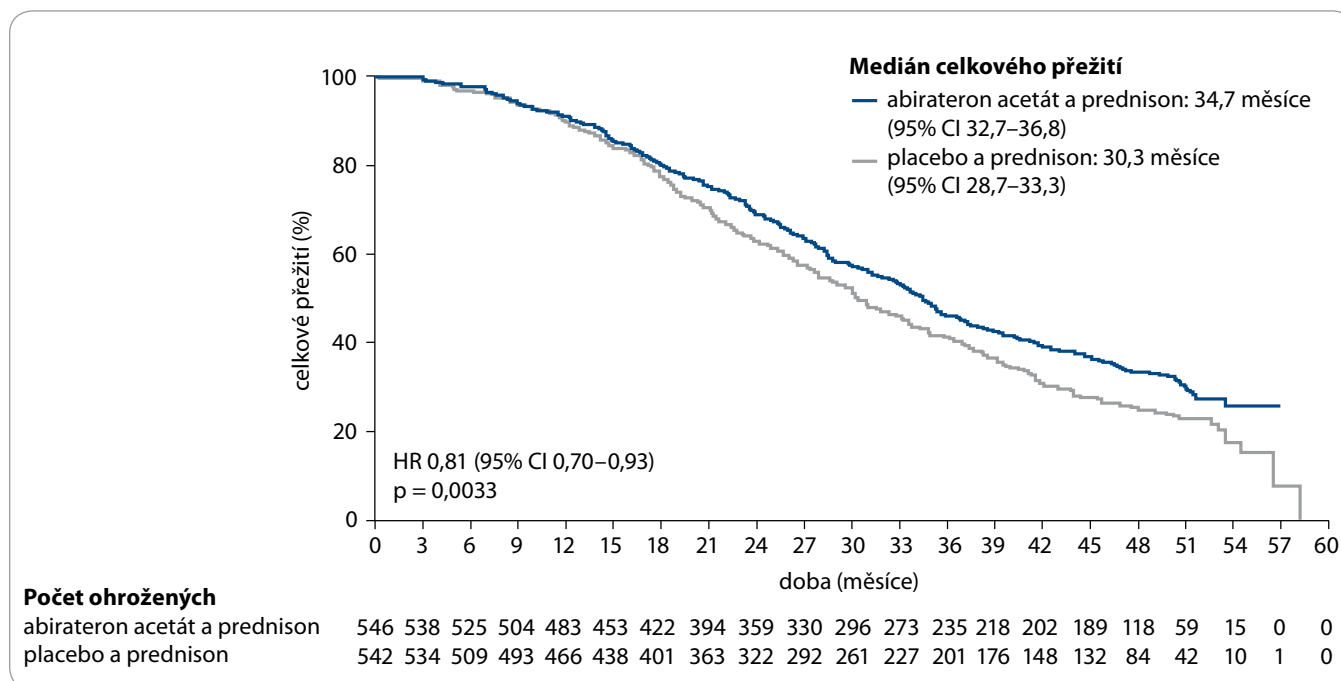
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: martin.mateju@vfn.cz

Obdrženo: 17. 1. 2017

tivní léčbou podáván abirateron acetát perorálně v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s prednisonem (P) v dávce 5 mg 2× denně. Také v kontrolní skupině s placebem dostávali pacienti tutéž dávku prednisonu.

Aktualizovaná analýza výsledků studie COU-AA-301 [2] (n = 1 195; 797 abirateron acetát + prednison vs. 398 placebo + prednison) prokázala signifikantní zvýšení mediánu celkového přežití (overall survival – OS) ve skupině abirateron acetát + prednison vs. placebo + prednison (15,8 vs. 11,2 měsíce; HR 0,74; p < 0,0001) i mediánu přežití bez radiografické progrese (radio-graphic progression-free survival – rPFS) (5,6 vs. 3,6 měsíce; HR 0,66; p < 0,0001).

Závěrečná analýza studie COU-AA-302 [3] (n = 1 088; 546 abirateron acetát + prednison vs. 542 placebo + prednison) prokázala statisticky významné zvýšení OS ve skupině pacientů léčených abirateron acetátem + prednisonem vs. kontrolní skupina (34,7 vs. 30,3 měsíce; HR 0,81; p = 0,0033) (graf 1). Nárůst mediánu OS se projevil navzdory tomu, že 44 % pacientů (n = 238) v rameni s placebem užívalo abirateron acetát + prednison jako následnou léčbu. Navíc k pozorovaným zlepšením OS a rPFS (medián 16,5 vs. 8,3 měsíce; HR 0,530; p < 0,0001) byl u terapie abirateron acetát + prednison prokázán oproti placebu přínos ve



Graf 1. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití.

Analýzy účinnosti byly prováděny v populacích hodnocených podle léčebného záměru (např. u všech pacientů randomizovaných k léčbě abirateron acetátem nebo k podávání mj. placeba), bez ohledu na následné překřížení. Převzato z [3].

všech měřených sekundárních cílových parametrech: doba do progresu PSA (medián 11,1 vs. 5,6 měsíce; HR 0,488; $p < 0,0001$); doba do použití opiátů z důvodu nádorové bolesti (medián 33,4 vs. 23,4 měsíce; HR 0,721; $p = 0,0001$); doba do zahájení cytotoxické léčby (medián 26,5 vs. 16,8 měsíce; HR 0,61; $p < 0,0001$) a doba do zhoršení celkového výkonostního stavu pacienta (skóre ECOG) o min. 1 bod (medián 12,3 vs. 10,9 měsíce; HR 0,821; $p = 0,0053$).

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly v případě obou registračních studií abirateron acetátu periferní otoky, hypokalemie, hypertenze a infekce močových cest. Mezi další závažné nežádoucí účinky patřilo srdeční onemocnění, hepatotoxicita, zlomeniny a alergická alveolitida. Hypertenze, hypokalemie a retence tekutin souvisejí zřejmě s mechanismem účinku abirateronu. Ve skupině pacientů léčených abirateron acetátem + prednisonem byla oproti placebo zaznamenána jejich vyšší četnost: hypokalemie 21 vs. 11 %, hypertenze 16 vs. 11 % a retence tekutin (periferní otok) 26 vs. 20 %. Výskyt výše uvedených mineralokortikoidních nežádoucích účinků 3. a 4. stupně (dle CTCEA)

byl celkově nízký. Mineralokortikoidní účinky byly většinou lékařsky úspěšně zvládnutelné, ke snížení jejich incidence a závažnosti přispívá současné podávání kortikosteroidů [4,5].

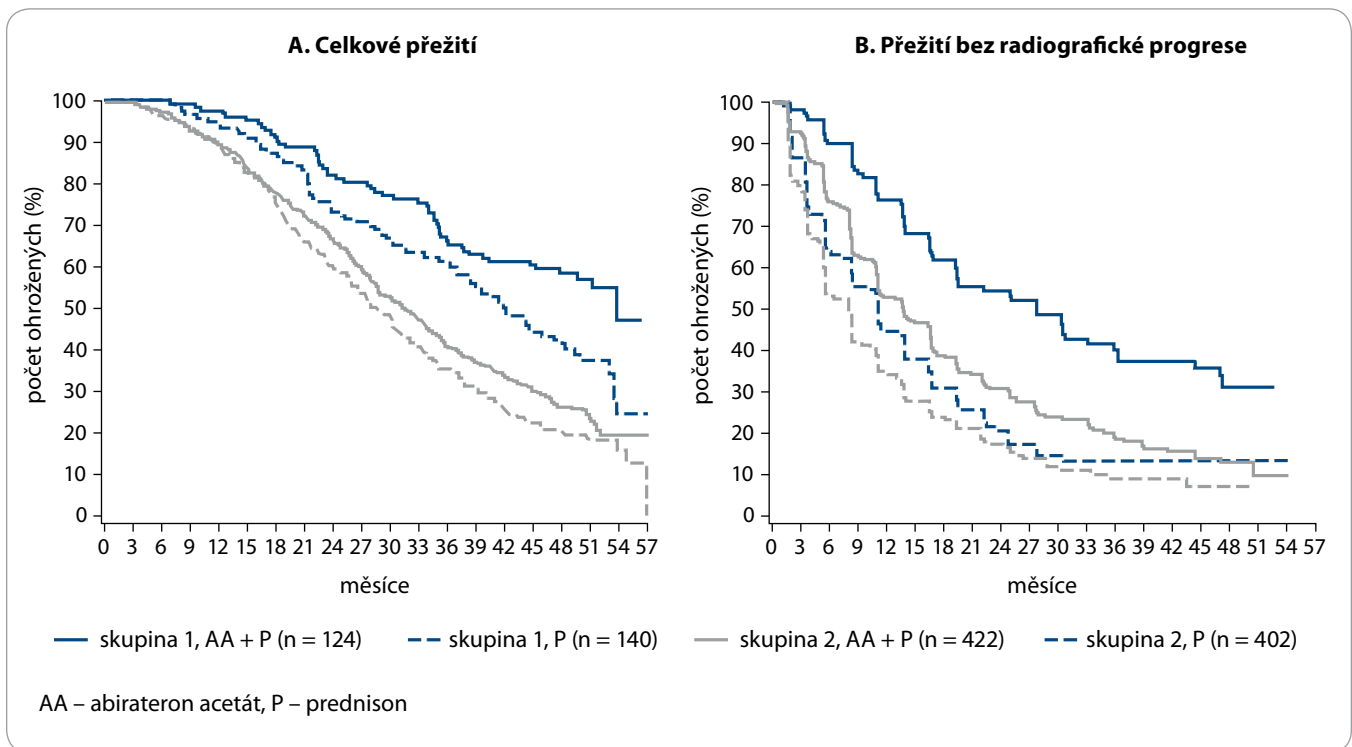
Záměrem recentní *post hoc* analýzy randomizované studie fáze III COU-AA-302 [6] bylo definovat prediktivní faktory využitelné při rozhodování v klinické praxi. Zatímco význam vybraných demografických, klinických či laboratorních proměnných coby prognostických faktorů byl opakovaně prokázán hned v několika studiích, prediktivní faktory pro mCRPC nebyly do té doby dostatečně zhodnoceny [7]. Cílem studie proto bylo využít data ze závěrečné analýzy studie COU-AA-302 (medián sledování 49 měsíců) k identifikaci podskupiny nemocných, kteří budou z terapie abirateron acetát + prednison nejvíce profitovat.

Univariační analýza vztahu mezi OS a základními demografickými, klinickými a laboratorními parametry, založená na regresivním Coxově modelu proporcionálních rizik, odhalila celou řadu proměnných se signifikantním vlivem na OS. Multivariační analýza pak jako nezávislé prognostické faktory

identifikovala následující proměnné: bolest (hodnocena pomocí BPI-SF), PSA, Gleason score (GS), dále pak hladinu hemoglobinu (Hb), laktát dehydrogenázy (LDH) a alkalické fosfatázy (ALP) a věk.

Následně byla data ze závěrečné analýzy studie COU-AA-302 stratifikována do dvou podskupin s použitím tří proměnných, které přímo souvisely s nádorovým onemocněním (cancer-related) a zároveň byly identifikovány jako nezávislé prognostické faktory, tj. bolest (BPI-SF), PSA a GS.

První podskupina obsahovala data od 124/546 (23 %) pacientů ze studiového ramena abirateron acetát + prednison a 140/542 (26 %) z kontrolního ramena, kteří byli asymptomatictí/téměř bez bolesti (BPI-SF 0–1), jejichž sérová hladina PSA zároveň nepřesahovala 80 ng/ml a jejichž GS nedosahovalo 8. Do druhé podskupiny byla stratifikována data od 422/546 (77 %) pacientů ze studiového ramena abirateron acetát + prednison a 402/542 (74 %) z ramena kontrolního. Jednalo se o pacienty, kteří splňovali nejméně jednu z následujících podmínek – projevovaly se u nich mírné symptomy/bolesti (BPI-SF ≥ 2), sérová koncentrac



Graf 2. Kaplanova-Meierova křivka mediánu celkového přežití (A) a mediánu přežití bez radiografické progresce (B) ve skupině 1 a skupině 2. Převzato z [6].

trance PSA u nich přesahovala 80 ng/ml nebo vykazovali GS > 8.

U obou podskupin byl pak hodnocen efekt terapie, přičemž cílem bylo popsat relevanci užitých proměnných coby potenciálních prediktivních faktorů. K odhadu OS, rPFS, doby do použití opiátů pro nádorovou bolest a doby do zahájení cytotoxické chemoterapie byla použita Kaplan-Meierova metoda a Coxův model proporcionálních rizik.

U ramena se studiovou medikací abirateron acetát + prednison bylo v obou podskupinách prokázáno signifikantní prodloužení jak OS, tak rPFS (graf 2). Statisticky významného prodloužení bylo dosaženo též u všech ostatních sledovaných proměnných.

V porovnání s druhou skupinou byla u první skupiny zaznamenána relativně vyšší účinnost terapie abirateron acetát + prednison vs. placebo + prednison v těchto klinicky významných cílových bodech: OS (HR 0,61 vs. 0,84), rPFS (HR 0,41 vs. 0,59) a doba do zahájení cytotoxické chemoterapie (HR 0,64 vs. 0,7). Zjištěné výsledky u obou podskupin je potřeba dále ověřit v prospektivním zkoumání.

Při interpretaci výsledků *post hoc* analýzy je třeba zohlednit, nakolik významnou roli v rámci predikce odpovědi na léčbu abirateron acetát + prednison hraje GS. Dřívější studie neprokázaly, že by jeho hodnota sama o sobě vůbec představovala prediktivní faktor [8]. Jeho prognostickou i prediktivní úlohu navíc do značné míry komplikují nejen možné změny v histologických charakteristikách nádorové tkáně během procesu vzniku kastrální rezistence, ale také způsob odběru vzorku (biopsie vs. prostatektomie) či subjektivní přístup k jeho vyhodnocování. Z toho důvodu lze předpokládat, že benefit, který studie prokázala u první skupiny pacientů léčených abirateron acetátem + prednison, spíše než s hodnotami GS souvisí s hodnotou PSA a mírou bolesti.

Závěr

Výsledky obou registračních studií abirateron acetátu v kombinaci s prednisonem v terapii mCRPC jak u pacientů předléčených chemoterapií, tak i u asymptomatických či mírně symptomatických chemo-naivních pacientů prokázaly účinnost a bezpečnost této léčebné modality.

Ve studii COU-AA-302 (abirateron acetát u chemo-naivních pacientů) bylo prokázáno prodloužení OS o 4,4 měsíce (medián 34,7 měsíce u ramene s abirateronem a prednisonem vs. 30,3 měsíce u ramene s placebem a prednisonem). Též výsledky všech sekundárních cílů vyznívají ve prospěch abirateron acetátu v kombinaci s prednisonem.

Z nedávné *post hoc* analýzy registrační studie COU-AA-302, publikované K. Millerem, vyplynulo, že z terapie abirateron acetátem v kombinaci s prednisonem profitují obě sledované skupiny (stratifikované dle GS, bolesti (BPI-SF) a PSA). Největší benefit však byl zaznamenán u pacientů, kteří nebyli předléčení docetaxelem a v době zahájení terapie nepopisovali žádné nádorem způsobené bolesti (BPI-SF 0–1), jejichž sérová hladina PSA zároveň nepřesahovala 80 ng/ml a jejichž GS v té době nedosahovalo 8.

Na základě těchto zjištění lze v klinické praxi uvažovat o včasném zahájení terapie abirateronem u pacientů, u kterých ještě nedošlo k rozvoji nádorové bolesti a kteří nevykazují výraznější elevaci PSA.

Výsledky této analýzy je však třeba ověřit v dalším prospektivním šetření.

Toto doporučení podporují též závěry dlouhodobé sledovací studie prezentované na ESMO 2016 [9], jež popisuje 41 pacientů z registrační studie COU-AA-302, kteří již více než 4 roky pokračují ve studiové medikaci bez významnějších nežádoucích účinků a jejichž charakteristiky odpovídají výše uvedeným kritériím.

Literatura

1. Modrá kniha české onkologické společnosti, 22. vyd., platnost od 1. 3. 2016 [online]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/15/552.pdf>.
2. Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 983–992. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
3. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 152–160. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
4. SPC ZYTIGA® [online]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf.
5. Rathkopf D, Smith MR, de Bono JS et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014; 66(5): 815–825. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056.
6. Miller K, Carles JE, Gschwend JE et al. The Phase 3 COU-AA-302 Study of abiraterone acetate in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: stratified analysis based on pain, prostate-specific antigen and Gleason score. Prezentováno na EAU Congress 2016, poster 775.
7. Aziz A, Kempkensteffen C, May M et al. Prognostic, predictive and potential surrogate markers in castration-resistant prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15(6): 649–666. doi: 10.1586/14737140.2015.1038247.
8. Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol* 2016; 27(4): 699–705. doi: 10.1093/annonc/mdv545.
9. Carles J, Davis ID, de Bono JS et al. Safety of long-term treatment of chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients with abiraterone acetate plus prednisone for ≥ 4 years. Prezentováno na ESMO 2016, poster 740P.

PHCZ/ZYT/0117/0002

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 13. 12. 2016 ve VFN v Praze naleznete na **www.linkos.cz**.