

Aktuality z odborného tisku

EV-302/KEYNOTE-A39: open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC)

Powles TB, Valderrama P, Gupta S et al.

Annals of Oncology 2023. [online]. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)04270-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)04270-9/fulltext).



Na kongresu evropské onkologické společnosti ESMO 2023 bylo prezentováno několik zajímavých nebo přímo praxi měnících výsledků klinických studií. Jedna z těchto studií se věnovala léčbě uroteliálního karcinomu (UK). Standardem léčby pro lokálně pokročilý nebo metastatický UK v rámci 1. linie je již 3 dekády chemoterapie na bázi platiny. Enfortumab vedotin (EV) je konjugát cytostatika monometylauristatinu a monoklonální protilátky proti nektinu 4. EV již dříve prokázal efektivitu u předléčených pacientů s UK a čekalo se na výsledky studie, kdy EV je podáván v 1. linii. Randomizovaná studie fáze III EV-302/KEYNOTE-A39 srovnávala léčbu EV s pembrolizumabem (EV + P) oproti chemoterapii gemcitabin s cisplatinou nebo karboplatinou u pacientů s dříve neléčeným uroteliálním karcinomem. Duálními primárními cíli byly přežití bez progresu (progression free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS). Vybrané sekundární cílové parametry zahrnovaly celkovou míru odpovědi (overall response rate – ORR) a bezpečnost. Randomizováno bylo 886 pacientů (EV + P: 442; chemoterapie: 444) a medián sledování byl 17,2 měsíce. PFS bylo významně prodlouženo s EV + P vs. chemoterapie (medián PFS 12,5 vs. 6,3 měsíce; poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,45 (95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,38–0,54); $p < 0,00001$). OS bylo signifikantně prodlouženo s EV + P oproti chemoterapii, čímž se snížilo riziko úmrtí o 53 % (medián OS byl 31,5 vs. 16,1 měsíce; HR 0,47 (95% CI 0,38–0,58); $p < 0,00001$). Potvrzená ORR byla 67,7 % v rameni EV + P a 44,4 % v rameni s chemoterapií ($p < 0,00001$). Nežádoucí účinky spojené s léčbou (treatment related adverse event – TRAE) stupně ≥ 3 se vyskytly u 55,9 % s EV + P a 69,5 % s chemoterapií. Nejčastější jednalo o makulopapulózní vyrážku (7,7 %), hyperglykémii (5,0 %) a neutropenii (4,8 %) u EV + P a anemii (31,4 %), neutropenii (30,0 %) a trombocytopenii (19,4 %) u chemoterapie. Nejčastější (≥ 5) TRAE stupně ≥ 3 zvláštního zájmu pro EV zahrnovaly kožní reakce (15,5 %), periferní neuropatii (6,8 %) a hyperglykémii (6,1 %). Léčba kombinací EV + P významně zlepšila výsledky u pacientů s dříve neléčeným pokročilým uroteliálním karcinomem a téměř zdvojnásobila medián PFS a OS oproti chemoterapii s platinou. Bezpečnostní profil byl obecně zvládnutelný bez nových bezpečnostních signálů. Tyto výsledky podporují EV + P jako nový standard léčby pro uroteliální karcinom. Jedná se o jeden z mnoha konjugátů cytostatika a monoklonální protilátky, které se postupně dostávají do praxe a zásadně mění léčebná schémata.

First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion–positive NSCLC

Zhou C, Solomon B, Loong HH et al.

N Engl J Med 2023; 389(20):1839–1850. doi: 10.1056/NEJMoa2309457.



Další studie, která byla prezentována na kongresu ESMO 2023 a má potenciál změnit standard léčby, je studie LIBRETTO-431. Jedná se o randomizovanou studii fáze III, která hodnotila účinnost a bezpečnost selperkatinibu v 1. linii léčby nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) s RET fúzí ve srovnání s kontrolní léčbou, která spočívala v kombinaci chemoterapie s platinovým derivátem s pembrolizumabem nebo bez něj. Selperkatinib je vysoce selektivní potentní inhibitor RET s průnikem do mozku, který ve studiích časně fáze prokázal účinnost u pacientů s pokročilým NSCLC s přítomnou fúzí RET. Primárním cílem studie LIBRETTO-431 byla doba přežití bez progresu (progression free survival – PFS). Crossover z kontrolní skupiny do skupiny se selperkatinibem byl povolen v případě progresu onemocnění. Celkem bylo randomizováno 212 pacientů, medián času sledování v době analýzy byl 21 měsíců. V době plánované první interim analýzy účinnosti byl medián PFS v rameni se selperkatinibem 24,8 měsíce (95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 16,9 – nedosaženo) vs. 11,2 měsíce (95% CI 8,8–16,8) v kontrolním rameni (hazard ratio pro progresi nebo smrt 0,46; 95% CI 0,31–0,70; $p < 0,001$). Procento pacientů s objektivní odpovědí bylo 84 % (95% CI 76–90) se selperkatinibem a 65 % (95% CI 54–75) v kontrolním rameni. Poměr rizik pro čas do progresu v centrálním nervovém systému byl 0,28 (95% CI 0,12–0,68) a 12měsíční kumulativní incidence progresu v CNS byla 6 vs. 20 %. Výsledky účinnosti v celkové „intent-to-treat“ populaci (261 pacientů) byly podobné jako u populace s plánovanou aplikací pembrolizumabu. Data pro celkové přežití zatím nejsou zralá. Z pacientů, kteří v kontrolním rameni ukončili léčbu, 60 % přestoupilo do ramene se selperkatinibem a dalších 15 % bylo léčeno jiným RET inhibitorem. Nežádoucí účinky ≥ 3 . stupně se vyskytly u 70 % pacientů se selperkatinibem a u 57 % pacientů v kontrolním rameni. Nejčastěji se u selperkatinibu jednalo o elevaci

ALT (22 %), hypertenzi (20 %), elevaci AST (13 %), prodloužení QT (9 %), edémy (3 %), únavu (3 %) a trombocytopenii (3 %). Léčbu muselo pro toxicitu ukončit 10 % pacientů se selperkatinibem (vs. 2 % v kontrolní skupině). V rámci hodnocení kvality života bylo procento pacientů s potvrzeným zhoršením symptomů nemoci (dle dotazníku NSCLC-SAQ) nižší v rameni se selperkatinibem (23 vs. 43 %) a také byl delší medián času do zhoršení dechových symptomů (nedosaženo vs. 1,9 měsíce). Závěrem se dá konstatovat, že selperkatinib ve srovnání se standardní léčbou signifikantně prodloužil PFS v 1. linii léčby NSCLC s přítomnou RET fúzí. První výsledky účinnosti selperkatinibu se objevily v roce 2018, následně prokázal efektivitu u pacientů s nádory štítné žlázy, s NSCLC a i u jiných solidních nádorů s RET fúzí. Teď bude pravděpodobně doporučenou terapií v rámci 1. linie léčby NSCLC. Výsledky účinnosti jsou srovnatelné s inhibitory receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) u pacientů s NSCLC a EGFR mutací. Nevýhodou je toxicita, která u části pacientů vede i k ukončení terapie. I když je výskyt RET fúze u pacientů s NSCLC poměrně nízký (1–2 %), mělo by být vyšetření RET fúze součástí iniciální diagnostiky onemocnění.

Different prognostic values of KRAS exon 2 submutations and BRAF V600E mutation in microsatellite stable (MSS) and unstable (MSI) stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of seven trials

Taieb J, Sinicrope FA, Pederson L et al.

Annal Oncol 2023; 34(11): 1025–1034. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.006.



Manažment léčby kolorektálního karcinomu (KRK) se za posledních 20 let zásadně změnil. Podrobnější molekulární analýza KRK prokázala, že se jedná o heterogenní skupinu onemocnění s odlišnými klinickými a biologickými charakteristikami, senzitivitou na léčbu a různou prognózou. Tato preciznější charakteristika umožnila individualizovat léčbu především u pacientů s metastatickým onemocněním a rozšířila terapeutické možnosti. Prognostický význam mutací *KRAS* a *BRAF V600E* u KRK stadia 3 zůstává kontroverzní a nikdy nebyl jasně analyzován, zvláště u pacientů s nádory s vysokou mikrosatelitní nestabilitou (microsatellite instability-high – MSI-H), příp. s ohledem na různé podtypy mutací *KRAS*. Autoři studie analyzovali výše uvedené faktory pomocí databází ACCENT a IDEA. Jedná se o dvě mezinárodní konzorcia, která se zaměřují na společné analýzy klinických studií prováděných u pacientů s KRK léčených adjuvantní léčbou. Cílem této analýzy bylo zhodnotit prognózu s ohledem na výskyt mutace exonu 2 *KRAS* a *BRAF V600E* u pacientů s mikrosatelitně stabilním (MSS) a MSI-H KRK stadia III. Byla hodnocena asociace mezi mutacemi exonu 2 *KRAS* (a podtypů) a *BRAF V600E* a dobou do recidivy (time to recurrence – TTR), celkovým přežitím (overall survival – OS) a přežitím po recidivě (survival after recurrence – SAR) pomocí Coxova modelu. Celkem bylo analyzováno 8 460 pacientů, z toho 11,4 % bylo MSI-H. Ve skupině MSI-H byly *BRAF V600E*, *KRAS* exon 2 a double-wild-type (DWT) detekovány u 40,6, 18,1 a 41,3 % pacientů, zatímco ve skupině MSS byly tyto mutace detekovány v 7,7 a 38,6 %, DWT bylo 53,8 % pacientů. Ve skupině MSS byla pozorována 5letá TTR 61,8, 66,3 a 72,9 % u pacientů s *BRAF V600E*, mutacemi exonu 2 *KRAS* a u pacientů s DWT (upravený poměr rizik (hazard ratio – HR) 1,58 a 1,31; oba $p < 0,001$). Ve skupině MSI-H se 5letá TTR mezi podskupinami významně nelišila (75,4, 75,8 a 76,1 %). Podobné výsledky byly nalezeny v souvislosti OS. SAR bylo signifikantně kratší u pacientů s mutovaným *KRAS* exonem 2 a *BRAF V600E* u MSS skupiny (upravený HR 2,06 a 1,15; obě $p < 0,05$) i MSI-H (upravený HR 1,99 a 1,81; obě $p < 0,05$). Ve skupině MSS byly mutace exonu 2 *KRAS* spojeny s TTR, ale pouze podtypy p.G12C, p.G12D a p.G13D byly spojeny se horším přežitím po recidivě onemocnění. Tato studie potvrdila o něco lepší prognózu pacientů s MSI-H KRK stadia III oproti MSS. V MSI-H skupině se TTR zásadně nelišil s ohledem na mutaci *KRAS* exon 2 a *BRAF*. Naopak, ve skupině s MSS nádory byly mutace *KRAS* a *BRAF* spojené s horší prognózou. Tyto mutace souvisí i s horším přežitím po recidivě, a to bez ohledu na MSI status. Je proto potřeba zvážit přínos testování mutací *KRAS* a *BRAF V600E* i u pacientů v klinickém stadiu III, co by umožňovalo lépe definovat prognózu jednotlivých podskupin pacientů. Zcela jistě bude nutné zahrnout tyto charakteristiky jako stratifikační faktory do neo/adjuvantních studií a zaměřit se specificky na tyto podskupiny pacientů se špatnou prognózou a hledat nové terapeutické možnosti.

Pyrotinib vs. placebo in combination with trastuzumab and docetaxel as first line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (PHILA): randomised, double blind, multicentre, phase 3 trial

Ma F, Yan M, Li W et al.

BMJ 2023; 383: e076065: doi: 10.1136/bmj-2023-076065.



Trastuzumab zásadně změnil prognózu pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu. Dnes se používá v léčbě nejen metastatického onemocnění ale i v neo/adjuvantní terapii a spektrum další anti-HER2 terapie se významně rozšířilo ve smyslu dalších monoklonálních protilátek (kombinace s pertuzumabem, margetixumab), konjugátů (T-DM1, trastuzumab deruxtecan) nebo tyrozinkinázových inhibitorů (lapatinib, neratinib, tucatinib). Pyrotinib je perorální ireverzibilní pan-HER inhibitor, který cílí na receptor epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR), humánní epidermální receptor 2 (HER2)

a HER4 a je schválen pouze v Číně do 2. linie léčby HER2 pozitivních patientek. Zde prezentovaná randomizovaná studie fáze III PHILA hodnotila účinnost a bezpečnost pyrotinibu v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem ve srovnání s placebem, trastuzumabem a docetaxelem u neléčených patientek s HER2 pozitivním metastatickým karcinomem prsu. Studie byla provedena ve 40 centrech v Číně v letech 2019–2022 (byla zahájena v době, kdy pertuzumab v Číně nebyl ještě schválený). Primárním cílem bylo přežití bez progresu (progression free survival – PFS) hodnocené dle investigátorů. Sekundárním cílem bylo PFS dle nezávislého hodnocení (independent review committee – IRC), celkové přežití (overall survival – OS), celková míra odpovědi (overall response rate – ORR), doba trvání odpovědi (duration of response – DOR) a bezpečnost. Zařazeno bylo celkem 590 patientek, randomizace 1 : 1, medián věku 52 let, medián sledování byl 15,5 měsíce. Medián PFS dle investigátorů byl významně delší ve skupině s pyrotinibem než ve skupině placebo (24,3 měsíce (95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 19,1–33,0) vs. 10,4 (9,3–12,3) měsíce; poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,41 (95% CI 0,32–0,53); jednostranný $p < 0,001$). PFS ve 24 měsících ve skupině s pyrotinibem bylo 50,3 % a s placebem 16,6 %. ORR byla 83 vs. 71 % ($p < 0,001$). PFS hodnocené dle IRC bylo 33,0 měsíce s pyrotinibem (19,4 – nedosaženo) vs. 10,4 (10,2–12,2) měsíce; HR 0,35 (0,27–0,46); $p < 0,001$. Nežádoucí účinky související s léčbou stupně ≥ 3 byly zjištěny u 267 (90 %) z 297 patientek ve skupině pyrotinibem a 224 (76 %) z 293 patientek ve skupině s placebem. Ve skupině s pyrotinibem byly nejčastější toxicitou ≥ 3 . stupně: průjem 46,5 % (placebo 3 %), neutropenie 63 % (placebo 65 %), anémie 9 % (placebo 2 %), zvracení 8 % (placebo 1 %), hypokalemie 14 % (placebo 1 %), elevace AST 3 % (placebo < 1 %), elevace ALT 4 % (placebo 2 %). Autoři konstatují, že kombinace pyrotinib, trastuzumab a docetaxel prokázala superioritu ve srovnání s placebem, trastuzumabem a docetaxelem ve smyslu výrazného prodloužení PFS a tato zjištění podporují duální anti-HER2 kombinaci jako alternativní volbu 1. linie léčby. Data pro OS nejsou zatím dostatečně zralá. Toxicita terapie byla dobře zvládnutelná. Samozřejmě, nabízí se srovnání s aktuálním standardem léčby v ČR, a to s kombinací pertuzumab, trastuzumab a chemoterapie. Čistě numericky je na tom lépe pyrotinib (medián PFS 24,3 vs. 18,7 měsíce; HR 0,41 vs. 0,68) ale pertuzumab má jednoznačná data prodloužení OS (u pyrotinibu je potřeba delší čas sledování) a nelze jednoduše srovnávat výsledky dvou různých studií (s jinou populací patientek). Ve studii s pyrotinibem byl u velké části patientek přítomný průjem G3 (46,5 %), nicméně G4 a G5 toxicita se nevyskytla, medián délky trvání G3 průjmu byl 1 den a žádný pacient nemusel kvůli průjmu léčbu přerušit. Autoři dále uvádí, že pyrotinib byl účinný u patientek, které byly léčené trastuzumabem v neo/adjuvancii (HR 0,23) i které nebyly (HR 0,45). Je škoda, že autoři neuvádí efektivitu pyrotinibu i s ohledem na postižení CNS (např. prodloužení času do relapsu v CNS), což bývá zásadní událost u patientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu a CNS je místo, kde pyrotinib již prokázal svoji efektivitu.

*Články vybral a komentoval MUDr. Peter Grell, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno*