

terapie bude také volbou pro pacienty, kteří chemoterapii z důvodu komorbidit podstupovat nemohou a pro které doposud nebyla k dispozici účinná léčba. Kombinace nivolumabu s ipilimumabem je navíc tolerována lépe než samotná chemoterapie nebo kombinace nivolumabu s chemoterapií. Při volbě konkrétního režimu tedy musíme vzít do úvahy rozsah onemocnění, toxikologický profil, komorbiditu, ale také přání pacienta samotného.

Studie CheckMate 649

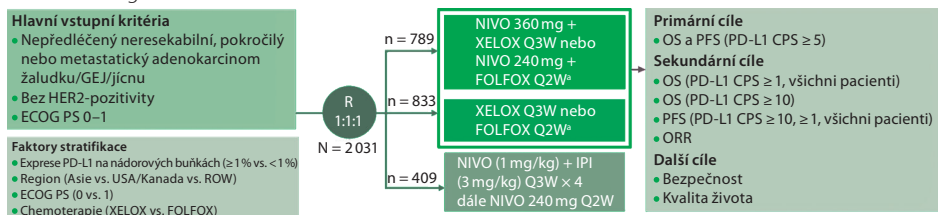
Účinnost nivolumabu v kombinaci s chemoterapií nebo ipilimumabem u pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu hodnotila otevřená studie fáze III, CheckMate 649 (12). Do studie mohli být zařazeni pacienti, kteří doposud nepodstupovali žádnou léčbu pro pokročilý a/nebo metastazující onemocnění, měli alespoň jednu lézi hodnotitelnou dle kritérií RECIST v1.1, výkonnostní stav dle ECOG 0–1, adekvátní orgánové funkce a dostupný vzorek nádorové tkáně pro stanovení exprese PD-L1. Ta zde byla hodnocena jako combined positive score (CPS), které se stanovuje jako počet všech pozitivních buněk (nádorových, lymfocytů a makrofágů) dělený počtem všech vitálních nádorových buněk násobený stem. Povolena byla předchozí neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapie a/nebo radioterapie, pokud byla ukončena alespoň šest měsíců před randomizací. Naopak pacienti s HER2-positivními nádory do studie být zařazeni nemohli. Pacienti byli randomizováni rovnoměrně do třech ramen: nivolumab (360 mg flat dose Q3W, nebo 240 mg flat dose Q2W) s chemoterapií dle volby investigátora (XELOX (capecitabine 1 000 mg/m² dvakrát denně D1–14 a oxaliplatinu 130 mg/m² D1 Q3W) nebo FOLFOX (leukovorin 400 mg/m² D1, 5-FU 400 mg/m² D1 a 1 200 mg/m² D1–2 a oxaliplatinu 85 mg/m² D1 Q2W)), nebo samotná chemoterapie (Obr. 4). Nivolumab byl podáván maximálně po dobu dvou let. Nábor do ramene s kombinovanou imunoterapií byl předčasně ukončen pro vyšší výskyt toxicity a časných úmrtí ve srovnání s ostatními dvěma rameny (24). Pacienti byli poté rovnoměrně randomizováni do ramene s nivolumabem a chemoterapií (n = 789), nebo chemoterapií samotnou (n = 792).

Přibližně 60 % pacientů v obou studijních ramenech mělo CPS ≥ 5. Většina pacientů (70 %) pocházela z Asie. Primární nádor byl nejčastěji lokalizován v žaludku (70 %), 16 % mělo adenokarcinom GEJ a 13 % adenokarcinom jícnu. Oba primární cíle byly splněny. Přidání nivolumabu k chemoterapii vedlo u pacientů s CPS ≥ 5 ke statisticky významnému prodloužení mediánu OS o 3,3 měsíce (14,4 měsíce (95% CI, 13,1–16,2) vs. 11,1 měsíce (95% CI, 10,0–12,1); HR 0,71 (98,4% CI, 0,59–0,86); p < 0,0001). Stejně tak bylo v rameni s nivolumabem dosaženo prodloužení mediánu PFS o 1,7 měsíce (7,7 měsíce [95% CI 7,0–9,2] vs. 6,0 měsíce (95% CI, 5,6–6,9), HR 0,68 (98% CI 0,56–0,81); p < 0,0001]). Podíl pacientů přeživších jeden rok od zahájení léčby byl numericky vyšší v rameni s nivolumabem (57 % [95% CI 53–62] vs. 46 % (95% CI, 42–51 %)). Benefit byl pozorován napříč předem stanovenými podskupinami. Kompletní remise onemocnění byla dosažena u 12 % pacientů léčených kombinací nivolumabu a chemoterapie a u 7 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Doba trvání léčebné odpovědi byla 9,5 měsíce (95% CI, 8,0–11,4) a 7,0 měsíce (95% CI 5,7–7,9) v rameni s nivolumabem a chemoterapií, respektive chemoterapií samotnou. Alespoň jednu linii následné léčby podstoupilo 38 % pacientů po progresi na léčbě nivolumabem s chemoterapií a 41 % pacientů po progresi na samotné chemoterapii. V obou ramenech byla po progresi na studijní léčbě nejčastěji podána chemoterapie (u 34 % pacientů předléčených nivolumabem s chemoterapií a u 39 % pacientů předléčených nivolumabem). Imunoterapií bylo po selhání kombinace nivolumabu s chemoterapií léčeno 2 % pacientů a po selhání samotné chemoterapie 8 % pacientů.

Na letošním kongresu ASCO GI byla prezentována data s tříletým follow-up (25). U pacientů s CPS ≥ 5 bylo potvrzeno statisticky významné prodloužení mediánu OS v rameni s nivolumabem a chemoterapií (14,4 měsíce (95% CI, 13,1–16,2) vs. 11,1 měsíce [95% CI, 10,0–12,1]; HR 0,70 (95% CI, 0,61–0,81)) oproti chemoterapii samotné (Obr. 5). Benefit přidání nivolumabu byl potvrzen ve všech předem stanovených podskupinách. Obzvláště významný byl u podskupiny pacientů s prokázanou mikrosatelitní instabilitou (MSI-H) a CPS ≥ 5, kteří při terapii kombinací nivolumabu a chemoterapie dosáhli mediánu OS 44,8 měsíce. To však s ohledem na všeobecně známou senzitivitu MSI-H tumorů k imunoterapii není nikterak překvapivé (26). Tříletý follow-up dále potvrdil statisticky významné prodloužení mediánu PFS (8,3 měsíce [95% CI 7,0–9,3] vs. 6,1 měsíce [95% CI, 5,6–6,9], HR 0,70 [95% CI 0,60–0,81]; Obr. 6) (25).

Nebyly zaznamenány žádné neočekávané nežádoucí účinky. V obou ramenech byly nejčastějšími komplikacemi léčby nauzea, průjem a periferní neuropatie. Závažnější nežádoucí účinky (grade 3–4) se vyskytly u 59 % pacientů léčených kombinací nivolumabu s chemoterapií a u 44 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Také ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků jakéhokoli stupně bylo častější ve studijním rameni s nivolumabem (36 % vs. 24 %). V souvislosti se studijní léčbou byla zaznamenána čtyři úmrtí (< 1 %) v rameni se samotnou chemoterapií a 16 (2 %) úmrtí v rameni s nivolumabem. Je však nutné dodat, že u sedmi z těchto 16 pacientů bylo úmrtí přisouzeno samotné chemoterapii, u pěti kombinací nivolumabu s chemoterapií a jen u čtyř pacientů samotnému nivolumabu. Nejčastějšími příčinami úmrtí byly u pacientů

Obr. 4. Design studie CheckMate 649



Počty pacientů při aktualizovaném tříletém follow-up (25). ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, GEJ – gastroezofageální junkce, IPI – ipilimumab, NIVO – nivolumab, ORR – podíl pacientů s dosažením objektivní léčebné odpovědi, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresie onemocnění, ROW – státy mimo Asii, USA a Kanadu, XELOX: oxaliplatinu 130 mg/m² IV (D1), capecitabin 1 000 mg/m² PO dvakrát denně (D1–14); FOLFOX: oxaliplatinu 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² IV (D1), 5-FU 1 200 mg/m² den IV (D1–2)