

Atezolizumab Plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Richard S Finn, Shukui Qin, Masafumi Ikeda, Peter R Galle, Michel Ducreux, Tae-You Kim, Masatoshi Kudo, Valeriy Breder, Philippe Merle, Ahmed O Kaseb, Daneng Li, Wendy Verret, Derek-Zhen Xu, Sairy Hernandez, Juan Liu, Chen Huang, Sohail Mulla, Yulei Wang, Ho Yeong Lim, Andrew X Zhu, Ann-Lii Cheng, IMbrave150 Investigators

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο συνδυασμός atezolizumab και bevacizumab φάνηκε να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς την καταστολή καρκινικής δραστηριότητας καθώς και ικανοποιητική ασφάλεια σε μία φάσης 1 μελέτη που αφορούσε σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμο ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ).

Μέθοδοι: Σε μία παγκόσμια, μη τυφλή (open-label), φάσης 3 μελέτη ασθενών με μη χειρουργήσιμο ΗΚΚ που δεν είχαν προηγουμένως λάβει συστηματική θεραπεία, έγινε τυχαιοποίηση 2:1, ώστε να λάβουν είτε atezolizumab και bevacizumab ή sorafenib, έως ότου εμφανίσουν μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες ή μέχρι να μην υπάρχει εμφανές κλινικό όφελος. Πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν η συνολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου στον πληθυσμό σύμφωνα με την αρχική τυχαιοποίηση θεραπείας (intention-to-treat population).

Αποτελέσματα: Ο intention-to-treat πληθυσμός περιελάμβανε 336 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε atezolizumab-bevacizumab και 165 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε sorafenib. Κατά την πρωτογενή ανάλυση (29 Αυγούστου 2019), ο σχετικός κίνδυνος για θάνατο με atezolizumab-bevacizumab συγκριτικά με τον αντίστοιχο υπό sorafenib ήταν 0.58 (95% confidence interval [CI], 0.42 to 0.79; $P < 0.001$). Η συνολική επιβίωση στους 12 μήνες ήταν 67.2% (95% CI, 61.3 to 73.1) με atezolizumab-bevacizumab και 54.6% (95% CI, 45.2 to 64.0) με sorafenib. Η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 6.8 μήνες (95% CI, 5.7 to 8.3) και 4.3 μήνες (95% CI, 4.0 to 5.6) στις αντίστοιχες ομάδες ασθενών (σχετικός κίνδυνος για πρόοδο νόσου ή θάνατο, 0.59; 95% CI, 0.47 to 0.76; $P < 0.001$). Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκαν στο 56.5% από 329 ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση atezolizumab-bevacizumab και στο 55.1% από 156 ασθενείς που έλαβαν έστω μία δόση sorafenib.

Συμπέρασμα: Σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμο ΗΚΚ, ο συνδυασμός atezolizumab και bevacizumab απέφερε καλύτερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου από τα αντίστοιχα ποσοστά υπό sorafenib.

Σύνοψη

Η βελτίωση στη συνολική επιβίωση και την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου όπως φάνηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη, επιβεβαιώνουν προηγούμενα ενθαρρυντικά αποτελέσματα φάσης 1b της θεραπείας που στοχεύει και στην αγγειογένεση και στο μονοπάτι PD-L1 σε μη χειρουργήσιμες περιπτώσεις ΗΚΚ.

Επιπλέον, ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε και μια κατηγορία ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου ασθενών. Περίπου το 40% είχαν μακροαγγειακή διήθηση, ενώ υπήρχαν και ασθενείς με θρόμβωση κλάδου της πυλαίας φλέβας, διήθηση του χοληφόρου δέντρου ή και διήθηση τουλάχιστον 50% ηπατικής μάζας, που παλαιότερα είχαν αποκλειστεί από φάσης 3 μελέτες για θεραπεία ΗΚΚ.

Ο κατά 42% χαμηλότερος κίνδυνος θανάτου και η σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση των ασθενών υπό atezolizumab– bevacizumab συγκριτικά με εκείνων υπό sorafenib υποστηρίζεται και από αύξηση 2.5 μηνών στη μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, αλλά και από ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία 27.3% και το γεγονός ότι το 88% ασθενών που είχε ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) συνέχισε να δείχνει απάντηση στη θεραπεία και στους 6 μήνες μετέπειτα παρακολούθησης. Επίσης, στην ομάδα ασθενών υπό atezolizumab-bevacizumab, ο μέσος χρόνος μέχρι την επιδείνωση στην ποιότητα ζωής και λειτουργικότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από τη μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, αλλά αυτή η διαφορά δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς υπό sorafenib.

Η μέση διάρκεια θεραπείας με sorafenib (2.8 μήνες) ήταν ανάλογη με τη μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου όπως αυτή εκτιμήθηκε απ' τους ερευνητές, καθώς θεραπευτικές αποφάσεις λαμβάνονταν από τους ερευνητές σύμφωνα με την εκτίμηση ανταπόκρισης. Το εύρος, η επίπτωση και η σοβαρότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν από το συνδυασμό atezolizumab και bevacizumab ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του κάθε φαρμάκου και της υποκείμενης νόσου. Περίπου 15% των ασθενών υπό atezolizumab–bevacizumab διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ στους ασθενείς υπό sorafenib το ποσοστό ήταν 10%. Όπως αναμενόταν σε ασθενείς με ΗΚΚ και υποκείμενη κίρρωση, ο συχνότερος λόγος διακοπής θεραπείας ήταν η εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών. (Η αιμορραγία είναι γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια του bevacizumab, και η αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού μια συχνή και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή σε ασθενείς με κίρρωση και ΗΚΚ. Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς εκτιμήθηκαν ως προς την παρουσία κίρρωσης και ανάγκη παρέμβασης πριν την ένταξη τους.)

Συνολικά, η επίπτωση αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού υπό atezolizumab–bevacizumab ήταν 7%, ποσοστό που συμφωνεί με δεδομένα προηγούμενων μελετών που εκτιμούσαν τη χρήση bevacizumab για ΗΚΚ.

Προηγούμενες μελέτες που εξέταζαν μονοθεραπεία με σκεύασμα της κατηγορίας των αναστολέων ελέγχου κυτταρικού κύκλου (checkpoint inhibitors) δεν έδειξαν όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με ΗΚΚ. Από την άλλη πλευρά, το τυχαίοποιημένο σκέλος της φάσης 1b GO30140 μελέτης έδειξε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου στους ασθενείς υπό atezolizumab και bevacizumab σε σχέση με μονοθεραπεία με atezolizumab. Φαίνεται επομένως ότι και το atezolizumab αλλά και το bevacizumab συμβάλλουν στο συνολικό θεραπευτικό όφελος ασθενών με ΗΚΚ. Θα ήταν βέβαια χρήσιμο να πραγματοποιηθούν ιστικές ή/και αιματολογικές αναλύσεις ώστε να βρεθούν βιοδείκτες ανταπόκρισης ή ώστε να μπορούν να επιλεγούν εκείνοι οι ασθενείς με το πιθανότερο όφελος από τη θεραπεία.

Η μελέτη παρουσιάζει διάφορους περιορισμούς. Ο open-label σχεδιασμός της χρησιμοποιήθηκε μεν ώστε να μη χρειαστεί οι ασθενείς να υποβληθούν σε 2 εγχύσεις του placebo σκευάσματος. Για να ελαχιστοποιηθεί, όμως, πιθανό σφάλμα σχετιζόμενο με το σκελετό της μελέτης, επιλέχθηκε η τυφλή ανεξάρτητη ανασκόπηση των απεικονιστικών εξετάσεων για την εκτίμηση επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Η μελέτη εκπονήθηκε σε ένα πληθυσμό με διατηρημένη ηπατική λειτουργία. (Child–Pugh A) και μειωμένο κίνδυνο κίρρωσης. Η ασφάλεια της χορήγησης της συγκεκριμένης αγωγής όμως σε ευρύτερο πληθυσμό δε μπορεί να εκτιμηθεί αν δεν εκπονηθούν περαιτέρω μελέτες.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με atezolizumab και bevacizumab συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης και χωρίς πρόοδο νόσου συγκριτικά με το sorafenib σε ασθενείς με προχωρημένο μη χειρουργήσιμο ΗΚΚ, που δεν είχαν προηγουμένως λάβει συστηματική θεραπεία. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 38% των ασθενών που έλαβαν το συνδυαστικό σχήμα, παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν νέες μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τέλος, ο συνδυασμός atezolizumab-bevacizumab φάνηκε να οδηγεί σε επιβράδυνση της επιδείνωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών σε σχέση με την ομάδα που έλαβε sorafenib.

Link άρθρου: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1915745>

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London