

ramenech ve shodě se známými nežádoucími účinky jednotlivých léčiv. Byl ve prospěch kombinace, což se promítlo i do lepší kvality života pacientů v experimentálním rameni (TTD 11,2 měsíce vs. 3,6 měsíce, HR 0,63) (14).

Durvalumab + tremelimumab

Kombinace durvalumabu + tremelimumabu je další možností léčby pacientů s pokročilým, neresekabilním HCC v rámci první linie léčby. Slibné výsledky této kombinace byly prezentovány již v rámci studie fáze I/II, Study 22, kde byli zařazeni pacienti, kteří progredovali, netolerovali nebo odmítli sorafenib. V různých fázích/kohortách této studie bylo randomizováno celkem 332 pacientů do jednoho ze 4 ramen: tremelimumab 300 mg + durvalumab (T300 + D), $n = 75$; durvalumab, $n = 104$; tremelimumab, $n = 69$; tremelimumab 75 mg + durvalumab (T75 + D), $n = 84$. Všechna ramena prokázala slibnou aktivitu. Vzhledem k dosaženým výsledkům a příznivému poměru benefit/risk byl jako režim do další fáze zvolen režim T300 + D s OS 18,73 měsíců, 18měsíčním OS 52 % a ORR 24 %. Již jedna dávka T300 byla schopna navodit expanzi CD8+ T-lymfocytů, kterých aktivita byla dále stimulována aplikací durvalumabu (15).

I v tomto případě byl pozitivní signál kombinace imunoterapeutik testován v rámci studie fáze III, HIMALAYA, a to kombinace T300 + D vs. sorafenib a současně non-inferiorita durvalumabu vs. sorafenib. Celkem bylo zařazeno 1 171 pacientů do jednoho ze 3 ramen: T300 + D, $n = 393$; durvalumab, $n = 389$; sorafenib, $n = 389$. Studie dosáhla primárního cíle, zlepšení OS pro režim T300 + D, kdy OS byl 16,43 měsíce vs. 13,77 měsíce pro sorafenib, HR 0,78, $p = 0,0035$. Současně byla prokázána non-inferiorita durvalumabu vs. sorafenib, OS 16,56 měsíce vs. 13,77 měsíce, HR 0,86 (hranice non-inferiority 1,08). Ve studii nebyl pozorován rozdíl v parametru PFS mezi rameny, což je ale ve studiích s imunoterapií časté. Pozoruhodné ale je, že kombinovaný režim vedl k dlouhotrvajícím odpovědím, 36měsíční OS byl 30,7 %. Duální imunoterapie dosáhla ORR 20,1 % vs. 17 % monoterapie durvalumabem vs. 5,1 % v případě sorafenibu. Duální imunoterapie rovněž vedla k největší délce trvání odpovědi a 3,1 % pacientů dosáhlo CR. Toxicita kombinovaného režimu

byla v souladu s již známým profilem toxicity kombinace anti-CTLA4 a anti-PD1 protilátek (16). Nedávno byly publikovány již výsledky 4letého OS studie HIMALAYA, OS byl 25,2 % pro T300 + D. Benefit byl prokázán bez ohledu na specifickou podskupinu pacientů a dle očekávání byl lepší u pacientů, u kterých byla pozorována odpověď na léčbu. Ani při delším sledování nebyly identifikovány nové nežádoucí účinky kombinace. Navíc T300 + D režim byl spojen s nižším výskytem G3 nežádoucích účinků spojených s léčbou ve srovnání se sorafenibem (25,8 % vs. 36,9 %) (17).

I v případě studií IMbrave 150 a HIMALAYA nelze výsledky přímo srovnávat vzhledem k řadě odlišností v dizajnu, zařazených pacientech, léčbě v experimentálním rameni (duální imunoterapie vs. imunoterapie + anti-VEGF). Na základě publikovaných výsledků obou studií se zdá, že kombinace imunoterapie + anti-VEGF je spojena s vyšší mírou ORR (29,8 % vs. 20,1 %), CR (8 % vs. 3,1 %) a rychlejším nástupem účinku (signifikantní rozdíl v PFS v IMbrave 150 vs. bez rozdílu v PFS v HIMALAYA). Rychlejší nástup účinku v IMbrave 150 se projevil i časnější separací křivek OS, který byl ve studii HIMALAYA patrný až po 9 měsících. Na druhou stranu ale máme k dispozici data, která dokazují dlouhotrvající benefit duální imunoterapie, kdy 4 roky přežívá 25,2 % pacientů. Délka trvání odpovědi v HIMALAYA je vysvětlována aplikací úvodní dávky tremelimumabu, která je odpovědná za dlouhodobou kontrolu onemocnění. Navíc obě experimentální ramena (IMbrave 150 a HIMALAYA) se liší i profilem toxicity. V konečném důsledku tak volba ideálního režimu musí být stanovena přísně individuálně s ohledem na vlastnosti pacienta (komorbidity), rozsah onemocnění a profil nežádoucích účinků jednotlivých preparátů.

CheckMate 459

Přes jednoznačné důkazy účinnosti kombinace atezolizumab + bevacizumab a tremelimumab + durvalumab jsou důkazy o účinnosti imunoterapie v monoterapii v 1. linii léčby pokročilého, neresekabilního HCC omezené. Studie fáze III, CheckMate 459, srovnávala u 743 nepředlčených pacientů sorafenib ($n = 372$) proti monoterapii nivolumabem ($n = 371$). Primárním cílem bylo OS, sekundární cíle byly ORR, PFS, účinnost dle

PD-L1 statutu. V rámci analýzy byl OS 16,4 měsíce vs. 14,8 měsíce numericky ve prospěch nivolumabu, nicméně nebylo dosaženo statistické významnosti a nebyla tak prokázána superiorita nivolumabu (HR 0,85, $p = 0,075$). Nivolumab ale vedl k vyšší míře ORR (15 % vs. 7 %) a 4 % pacientů na nivolumabu dosáhly CR ve srovnání s 1 % pacientů na sorafenibu a více pacientů přeživalo 12, 24 a 33 měsíců v experimentálním rameni. DCR ale bylo mezi rameny obdobné (55 % vs. 58 %). Benefit v OS ve prospěch nivolumabu byl pozorován bez ohledu na PD-L1 expresi a etiologii HCC. Profil toxicity byl v souladu s předpokládanými nežádoucími účinky a byl ve prospěch nivolumabu (18). Jedním z možných důvodů nedosažení signifikantního rozdílu v parametru OS může být i výrazně vyšší procento pacientů v kontrolním rameni, kteří po progresi na sorafenibu byli léčeni imunoterapií.

RATIONALE-301

Studie fáze III, RATIONALE-301, je další, která testovala imunoterapii v monoterapii (tislelizumab) proti sorafenibu v 1. linii léčby HCC. Do studie bylo zařazeno 674 pacientů, randomizovaných 1 : 1. Studie splnila primární cíl (non-inferiorita OS tislelizumabu vůči sorafenibu), kdy OS byl 15,9 měsíce vs. 14,1 měsíce, HR 0,85, $p = 0,04$. Superiorita tislelizumabu ale prokázána nebyla. Je však potřeba zdůraznit, že i zde větší procento pacientů mělo léčbu další linie (imunoterapii) v rameni se sorafenibem (26,2 % vs. 9,6 %). Nicméně monoterapie tislelizumabem vedla k vyšší míře ORR (14,3 % vs. 5,4 %) a k delší době trvání odpovědi (36,1 měsíce vs. 11,0 měsíce) a profil toxicity G3–4 byl příznivější v rameni s tislelizumabem (48,2 % vs. 65,4 %) (19).

Tislelizumab na základě výsledků této studie (non-inferiorita tislelizumabu) může představovat možnost léčby 1. linie pro pacienty s pokročilým, neresekabilním HCC. Na druhou stranu nivolumab v monoterapii ve studii Checkmate 459 sice dosáhl podobné OS a ORR výsledky jako tislelizumab, ale standardně do léčby první linie doporučován není, protože nebyl splněn primární cíl studie.

KEYNOTE 224, kohorta 2

Další studií, která hodnotila benefit imunoterapie v monoterapii u nepředlčených paci-