

52nd Annual Meeting of ASCO

3.–7. června 2016, Chicago, USA

Výsledky léčby pembrolizumabem u maligního melanomu a nemalobuněčného plicního karcinomu

Kubala E.¹, Svoboda M.²

¹Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

²Masarykův onkologický ústav, Brno

Trvalý pokrok imunoterapie v léčbě solidních nádorů nadále pokračuje v plné síle a přináší další povzbudivá data. V průběhu ASCO 2016 byly prezentovány výsledky dlouhodobého sledování pacientů léčených pembrolizumabem. Nej důležitější výsledky byly zaznamenány tradičně v léčbě melanomu, dále u nádorů plic, nádorů hlavy a krku a další přicházejí z oblasti gynekologických endometriálních nádorů a oblasti zažívacího traktu, především nádorů kolo- rektálních a podjaterní krajiny. Tyto výsledky potvrzují, že imunoterapie přináší pacientům naději na dlouhodobé přežití nebo i trvalé vyléčení. Naše sdělení je věnované výsledkům dosažených s pembrolizumabem a v jeho první části budou prezentována data od pacientů s maligním melanomem a nemalobuněčným plicním karcinomem.

Pembrolizumab je plně humánní protilátka IgG4, která selektivně blokuje interakci mezi PD-1 a PD-L1/PD-L2 a restartuje plně imunitní reakci proti tumorózním buňkám.

Dlouhodobé výsledky léčby melanomu byly prezentovány ve studii KEYNOTE-001. Porovnání účinnosti pembrolizumabu proti ipilimumabu v léčbě pokročilého melanomu provedla studie KEYNOTE-006. Výsledky kombináční léčby pembrolizumabem a ipilimumabem přinesla studie fáze Ib KEYNOTE-029. Možnosti kombinace léčby pembrolizumabu s jinými léčebnými látkami ukázaly studie MASTERKEY-265 (kombinace s talidomide laherparepvec, T-VEC) a studie fáze Ib KEYNOTE-022 (kombinace s dabrafenibem a trametinibem u pacientů s *BRAF V600* mutovaným melanomem). V případě nemalobuněčného

pličního karcinomu vychází dlouhodobé výsledky léčby s pembrolizumabem rovněž ze studie KEYNOTE-001. Studie KEYNOTE-010 srovnává pembrolizumab vs. docetaxel u předléčených pacientů a multikohortová studie KEYNOTE-021 přináší výsledky z časně fáze klinického hodnocení kombinované léčby pembrolizumabu s chemoterapií, případně antiangiogenní léčbou (CBDCA ± paklitaxel ± bevacizumab ± pemetrexed).

Maligní melanom KEYNOTE-001

Ve studii fáze Ib KEYNOTE-001 byly představeny výsledky 3letého celkového přežití (overall survival – OS). Do studie bylo zařazeno celkem 655 pacientů v období od prosince 2011 do září 2013. Analýza byla provedena po uzavření dat 18. 9. 2015. Z celkového počtu 655 pacientů 24 % mělo mutaci *BRAF V600*,

Tato práce vznikla na objednávku redakce časopisu Klinická onkologie a vyplývá z projektu generálního partnerství pro rok 2016.



MUDr. Eugen Kubala

Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: kubaleug@fnhk.cz

Submitted/Obrženo: 10. 8. 2016

u 78 % pacientů bylo prokázáno stadium onemocnění M1c, 38 % mělo zvýšenou hladinu laktátdehydrogenázy, 75 % bylo léčeno ≥ 1 předchozí léčbou, z toho 52 % bylo předléčeno ipilimumabem, 33 % chemoterapií, 17 % inhibitory BRAF a inhibitory MEK. Dávkování u jednotlivých podskupin pacientů bylo různé – 2 mg/kg nebo 10 mg/kg 1krát za tři týdny nebo 10 mg/kg 1krát za dva týdny. Výsledek léčby byl hodnocen každé tři měsíce i po ukončení léčby pembrolizumabem. Při uzavření hodnocení byl medián sledování 32 měsíců (rozmezí 24–46 měsíců) a 358 pacientů (55 %) již zemřelo. Průměrná délka léčby pembrolizumabem byla 5,6 měsíce (1 den až 44 měsíců). Toxicita léčby byla zaznamenána u 85 % pacientů a stupeň 3–4 u 17 %. K přerušení léčby došlo u 50 pacientů (8 %). OS 36 měsíců dosáhlo ze všech

podskupin 40 % pacientů. Nejvíce – 45 % – bylo zaznamenáno u skupiny nepředléčených pacientů.

Medián OS dosáhl 23,8 měsíce (95% CI 20,2–29,0). U 10 % pacientů bylo dosaženo kompletní odpovědi a u 97 % z nich dosud trvá i po přerušení léčby pembrolizumabem. Tyto údaje podporují použití pembrolizumabu u nemocných s pokročilým melanomem bez ohledu na předchozí léčbu.

KEYNOTE-006

Ve studii KEYNOTE-006 byla porovnána účinnost léčby pembrolizumabem (anti-PD-1) a ipilimumabem (anti-CTLA-4) u pokročilého melanomu. Letos byla předložena konečná analýza této studie, která potvrdila předpoklad, že pembrolizumab je účinnější látka v léčbě pokročilého a metastazujícího melanomu. Do studie bylo zařazeno 834 pacientů a byli randomizováni 1 : 1 : 1 k pembrolizumabu do 24 měsíců 10 mg/kg 1krát za tři týdny, 1krát za dva týdny a ipilimumabu 3 mg/kg čtyři dávky za tři týdny. Výsledky byly uzavřeny 3. 12. 2015, medián sledování dosáhl 22,9 měsíce a k tomuto datu již zemřelo 383 pacientů. Výsledky ve všech parametrech OS, doby bez progresu (progression-free survival – PFS) a celkového počtu odpovědí (overall response rate – ORR) prokázaly, že pembrolizumab je účinnější látka.

Toxicita u všech ramen studie byla srovnatelná (stupeň 3–4: 17 % pacientů u pembrolizumabu a 20 % u ipilimumabu) a toxicita vedla k přerušení léčby u pembrolizumabu 10 mg/kg 1krát za dva týdny u 19 pacientů (7 %), u pembrolizumabu 10 mg/kg 1krát za tři týdny u 30 pacientů (11 %) a u 23 pacientů léčených ipilimumabem (9 %). U pembrolizumabu proti ipilimumabu zatím nebylo dosaženo OS a ve spojení s trvanlivostí odpovědi a zvladatelnému bezpečnostnímu profilu tyto údaje podporují zařazení pembrolizumabu do 1. linie léčby metastazujícího melanomu.

Ve studii KEYNOTE-006 byl hodnocen i vliv hladiny PD-L1 na účinnost léčby. Z 834 zařazených pacientů bylo 80 % pozitivních (PD-L1⁺) a 18 % bylo negativních (PD-L1⁻) a u 2 % byla hladina PD-L1 neznámá. Nebylo prokázáno jednoznačné ovlivnění výsledků léčby pem-

bolizumabem hladinou PD-L1. Nebyl ovlivněn ORR, PFS a vliv na délku OS byl jen marginální.

MASTERKEY-265

Studie MASTERKEY-265 je rozsáhlá studie a její počáteční fáze Ib se zaměřila na účinnost a bezpečnost. Je jednou ze studií zkoumajících možnost kombináční léčby s pembrolizumabem. Talimogene laherparepvec (T-VEC) je derivovaný herpes simplex virus typu 1, který se používá k onkolytické imunoterapii. Jedná se o geneticky upravený vir, který je navržen tak, aby se selektivně replikoval v nádorech, produkoval faktor stimulujiící kolonie granulocytů-makrofágů (GM-CSF) a stimuloval protinádorovou imunitní odpověď u melanomu zvýšenou nabídkou antigenů a vysokou aktivací dendritických buněk.

Intraleziálně aplikovaný T-VEC výrazně zlepšil léčebnou odpověď u pacientů s melanomem stadia IIIB–IV. V kombinaci s anti-PD-1 protilátkou nabízí další zlepšení výsledků léčby. Do fáze Ib bylo od prosince 2014 do března 2015 zařazeno 21 pacientů (48 % stadium IIIB–IVM1a, 52 % pacientů IVM1b/c, 76 % HSV-1⁺ a 19 % BRAFmut⁺). Průměrná délka sledování do analýzy dat byla 33 týdnů. Všichni pacienti dostali alespoň jednu dávku T-VEC a pembrolizumabu. Toxicita související s podanými látkami byla zaznamenána u všech pacientů. U 33 % byly sledovány nežádoucí účinky 3. a 4. stupně. Nejčastější nežádoucí příhody byly únava (62 %), pyrexie (52 %) a zimnice (48 %). Výsledky léčby byly hodnoceny podle irRC (immune-related response criteria). U dosud hodnocených 21 pacientů dosáhlo ORR 48 % (zatím nepotvrzených celkem 57 % podle irRC) a celkový počet kompletních odpovědí (complete response – CR) 14 % (zatím nepotvrzených celkem 24 % podle irRC). Medián doby do odpovědi od zahájení léčby byl 17 týdnů. Kombinace T-VEC + pembrolizumabu byla spojena s klinickým přínosem u pokročilého melanomu, jak prokázaly výsledky ORR a CR, s akceptovatelnou toxicitou léčby.

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze III porovnávající T-VEC + pembrolizumab oproti placebo + pembro-

lizumabu, jejíž součástí byla i fáze Ib, je v plném proudu a probíhá i v ČR.

KEYNOTE-022

Kombinační léčbou se zabývala i studie fáze I KEYNOTE-022, kde byl pembrolizumab kombinován s dabrafenibem a trametinibem u pacientů s mutovanou formou BRAF melanomu. Studie hodnotila účinnost a bezpečnost tohoto tripletu. Bylo zařazeno celkem 15 pacientů s dosud nepředléčeným melanomem stadia IV. Jako nevhodnější dávkování byl stanoven pembrolizumab 2 mg/kg 1krát za tři týdny, dabrafenib 150 mg 2krát denně a trametinib 2 mg denně. Primárním cílem bylo stanovení ORR a hodnocení bezpečnosti. Toxicita spojená s léčbou dosahující 3. a 4. stupně byla zaznamenána u 10 pacientů (67 %) a u pěti (33 %) z nich musela být léčba přerušena. ORR byl zaznamenán u 60 % pacientů – parciální odpověď u devíti pacientů, stabilizace onemocnění u dvou pacientů. Výsledky jsou velmi povzbudivé. Proto bude zahájena studie fáze II, která bude dále hodnotit bezpečnost a účinnost léčby touto trojkombinací v 1. linii léčby pro BRAF mutovaný melanom.

Nemalobuněčný plicní karcinom

KEYNOTE-001

Na ASCO byla zveřejněna aktualizovaná data ze sledování pacientů zařazených do klinické studie KEYNOTE-001, na jejichž výsledcích byla původně postavena registrace pembrolizumabu pro léčbu PD-L1⁺ (nádorová exprese ≥ 1 %) nemalobuněčného plicního karcinomu (non-small cell lung cancer – NSCLC) po selhání chemoterapie obsahující platinové cytostatikum. Celkem bylo zařazeno 550 pacientů, kterým byl pembrolizumab podáván v dávce 2 nebo 10 mg/kg à 3 týdny nebo 10 mg/kg à 2 týdny. Efekt léčby byl kontrolován à 9 týdnů. Při dosaženém mediánu sledování pacientů 23,1 měsíce byl medián OS 22,1 měsíce (95% CI 17,1–27,2) u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni žádnou systémovou protinádorovou léčbou, a 10,6 měsíce (95% CI 8,6–13,3) u pacientů předléčených jednou linií léčby (chemoterapie s platinovým derivátem nebo anti-EGFR/anti-ALK cílená léčba).

V obou skupinách bylo dosaženo 18 měsíců OS u 58,2 a 37,0 % pacientů, 24 měsíců OS u 44,5 a 31,3 % (lepší výsledek u nepředléčených pacientů). Pozitivní korelace byla nalezena mezi dosaženým OS a hodnotou nádorové exprese PD-L1. Nejdelší OS měli pacienti s nádorovou expresí PD-L1 přesahující 50 %, naopak nejkratší OS při expresi < 1 %. Pembrolizumab tak s 22,1 měsíce OS prokázal svoji velmi dobrou účinnost i ve skupině dosud nepředléčených pacientů s NSCLC.

KEYNOTE-010

Na ASCO 2016 byly rovněž publikovány výsledky ze studie KEYNOTE-010, která zkoumala účinnost pembrolizumabu (2 nebo 10 mg/kg à 3 týdny) ve srovnání s docetaxelem (75 mg/m² à 3 týdny) u pacientů s NSCLC předléčených jednou linií adekvátní systémové léčby (chemoterapie s platinovým derivátem nebo anti-EGFR/anti-ALK cílená léčba), u kterých byla nádorová exprese PD-L1 (PD-L1 tumor proportion score) mezi 1 a 49 %. Tato skupina pacientů byla vybrána záměrně poté, co předchozí výsledky potvrdily excelentní OS u pacientů s expresí PD-L1 50 % a více nádorové buněčné populace. U těchto již předléčených pacientů bylo OS 14,9 měsíce (10 mg/kg pembrolizumab, HR 0,50; $p < 0,0001$), 17,3 měsíce (2 mg/kg pembrolizumab, HR 0,54; $p = 0,0002$) ve srovnání s 8,2 měsíce (docetaxel). PFS byl v případě kohort s pembrolizumabem opět delší, bez ohledu na dávkovací schéma (HR 0,59; $p < 0,0001$).

Výsledky ze studie KEYNOTE-010 zároveň potvrdily výsledky ze studie KEY-

NOTE-001, tedy že dosažené OS koreluje s narůstající nádorovou expresí PD-L1 (HR 0,51 pro 75–100 % pozitivitu nádorové populace, HR 0,58 pro 50–74 %). Jedinou skupinou, která nedosáhla v tomto rozdělení statisticky signifikantní hodnoty byli pacienti s nádorovou expresí PD-L1 25–49 %.

Jak tedy vypadaly výsledky OS ve skupinách pacientů s nádorovou expresí PD-L1 mezi 1 a 49 %? Pembrolizumab, ať již v dávce 2 nebo 10 mg/kg, vedl k prodloužení OS ve srovnání se skupinou pacientů léčených docetaxelem: 9,4 vs. 10,8 vs. 8,6 měsíce (HR 0,79 a 0,71 pro pembrolizumab). Benefit z pembrolizumabu v podobě delšího OS přitom měli i pacienti, kteří neměli potvrzenou odpověď na terapii (responders vs. non-responders dle RECIST v1.1). V případě PFS nebyly zaznamenány významné rozdíly mezi jednotlivými kohortami, až na výjimku pacientů, u kterých byla v průběhu léčby potvrzena odpověď na léčbu (responders vs. non-responders dle RECIST v1.1): HR 0,22 (pembrolizumab vs. docetaxel). Uvedená zjištění ve vztahu k OS a PFS vedla autory k závěru, že příčinou benefitu v OS i při progresi dle RECIST kritérií a současně nevýznamné rozdíly v PFS, jsou z důvodů možnosti pokračovat v léčbě pembrolizumabem i u klinicky stabilních pacientů s potvrzenou progresí dle irRC, což umožňoval protokol studie. IrRC kritéria tak prokázala svoji potřebnost. Kromě uvedené populace byla na ASCO publikována i data o významu nádorové exprese PD-L1 vztahující se ke všem pacientům s předléčeným NSCLC zařazených do KEYNOTE-010.

KEYNOTE-021

Na ASCO se diskutovalo o průběžných výsledcích multikohortové studie fáze I/II KEYNOTE-021, ve které je v 1. linii léčby u 73 pacientů s NSCLC podáván pembrolizumab (2 nebo 10 mg/kg) v kombinaci buď: A. CBDCA (AUC 6) a paklitaxelem (200 mg/m²), vše à 3 týdny, B. CBDCA a paklitaxel (stejně dávky) a bevacizumab (15 mg/kg), C. CBDCA (AUC 5) a pemetrexed (500 mg/m²) opět à 3 týdny. Z hlediska toxicity nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v důsledku léčby v celé studii v době jejího hodnocení. K přerušení léčby z důvodů nežádoucích účinků došlo pouze v rameni B a C (3 a 1 případ). Toxicita stupně G1–4 byla zaznamenána u 56, 71 a 67 % populace pacientů skupiny A, B a C. Celková odpověď (PR a případně CR) na léčbu byla potvrzena u 52, 48 a 71 % pacientů v uvedených kohortách. Medián PFS byl 10,3 a 10,2 v kohortě A a C, v kohortě B nebyl dosažen v době hodnocení. Medián OS nebyl dosažen v žádné z kohort. Pembrolizumab potvrdil svoji účinnost i v kombinaci s chemoterapií. Toxicita byla vyšší v rameni B, ani v jednom z ramen však nebyl rozdíl v toxicitě ve vztahu k dávce pembrolizumabu.

Dosavadní výsledky prezentovaných studií ukazují, že v případě NSCLC by nádorová exprese PD-L1 mohla být významným prediktivním ukazatelem.

Podklady ke studiím, které byly prezentovány na výroční konferenci ASCO, lze získat na internetových stránkách: <http://meetinglibrary.asco.org/>.