

Uaktualnione wyniki badań KEYNOTE 001 oraz KEYNOTE 006 — ich wpływ na naszą wiedzę o immunoterapii czerniaka i praktykę kliniczną

Marek Ziobro, Bożena Cybulska-Stopa

Na corocznym spotkaniu ASCO, które odbyło się w czerwcu 2018 roku, przedstawiono wyniki 5- i 4-letnich obserwacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych pembrolizumabem w badaniach rejestracyjnych: badaniu I fazy KEYNOTE 001 oraz badaniu III fazy KEYNOTE 006, porównującym skuteczność pembrolizumabu z ipilimumabem w tej samej populacji. Wspomniane wyniki wieloletnich obserwacji badań potwierdziły utrzymującą się długotrwałą aktywność przeciwnowotworową systemu odporności u pacjentów leczonych pembrolizumabem z powodu zaawansowanego czerniaka. Ta wyindukowana pembrolizumabem aktywność systemu immunologicznego pozwoliła na uzyskanie 5-letnich przeżyć całkowitych (OS — *overall survival*) u 41% pacjentów leczonych w pierwszej linii oraz 34% 5-letnich OS w grupie pacjentów poprzednio poddanych od jednej do kilku linii leczenia. 82% pacjentów, którzy w badaniu KEYNOTE 006 zakończyli bez objawów progresji 2-letnie leczenie pembrolizumabem, po kolejnych 2 latach obserwacji od zakończenia leczenia nie doświadczyło progresji. Spośród 8-osobowej grupy chorych, u których stosowano ponownie pembrolizumab po wystąpieniu progresji, 7 pacjentów odniosło korzyść kliniczną w postaci obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 3: 170–174

Słowa kluczowe: pembrolizumab, ipilimumab, inhibitory punktów kontrolnych, długotrwałe przeżycia

W trakcie corocznego spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, American Society of Clinical Oncology), które odbyło się w Chicago w dniach 1–5 czerwca 2018, zaprezentowano uaktualnione wyniki badań klinicznych KEYNOTE 001 [1] i KEYNOTE 006 [2], w których stosowano u pacjentów chorych na zaawansowanego czerniaka immunoterapię inhibitorem punktu kontrolnego PD-1 — pembrolizumabem. Ze względu na dużą efektywność tego leczenia, pembrolizumab został zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka na podstawie wyników badania KEYNOTE 001 w roku 2014 (pomimo że było to badanie I fazy), oraz uzyskał rejestrację w pierwszej linii leczenia czerniaka na podstawie wyników badania KEYNOTE 006 w roku 2015. Zwykle po rejestracji leku i jego wprowadzeniu do praktyki klinicznej śledzenie uaktualnionych wyników badań rejestracyjnych wydaje się mało atrakcyjne, jednak w tym szczególnym przypadku warto się przy-

rzeć tym wynikiem, ponieważ poszerzają wiedzę zarówno o pembrolizumabie, jak i ogólnie o immunoterapii anty PD-1/PD-L1. Zaktualizowane wyniki badania KEYNOTE 001 zawierają obserwacje 5-letnich przeżyć w grupie 655 pacjentów leczonych pembrolizumabem w dawce 2 mg lub 10 mg/kg masy ciała co 2 lub 3 tygodnie. Grupa badana zawierała zarówno podgrupę chorych dotychczas nieleczonych (154 pacjentów — 23%), jak i przeważającą grupę pacjentów, którzyotrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (504 — 77%). Większość pacjentów (342 — 55%) leczono uprzednio ipilimumabem [1]. Krzywe przedstawiające całkowite przeżycia pacjentów leczonych pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE 001 przedstawiono na rycinie 1.

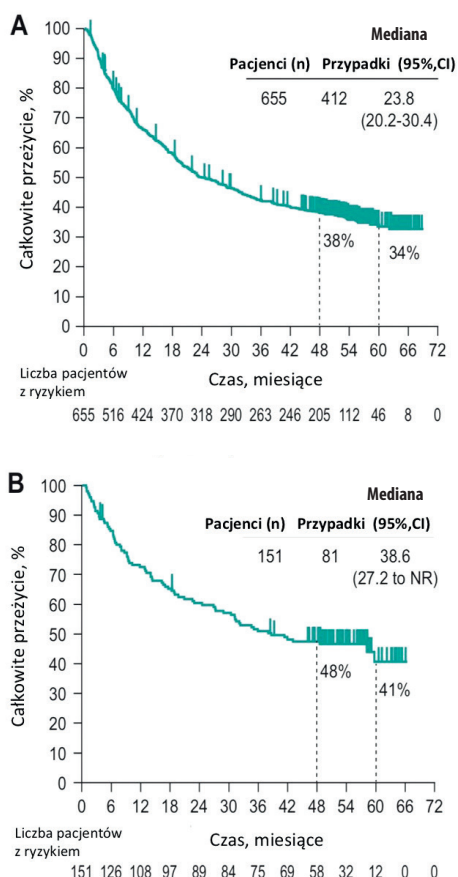
Jedynie wcześniej przedstawiane wyniki 5-letnich przeżyć chorych na zaawansowanego czerniaka leczonych lekami anty PD-1 pochodziły z badania I fazy, w którym w grupie 107 pacjentów po kilku liniach leczenia, leczonych różnymi

dawkami niwolumabu, uzyskano 5-letnie OS na poziomie 33,4% [3]. W badaniu KEYNOTE 001 uzyskano 5-letnie całkowite przeżycie na poziomie 34% uzyskane w całej grupie pacjentów leczonych (obejmującej jednak 23% chorych leczonych w pierwszej linii). Te wyniki potwierdzają na dużej liczbie chorych, że lecząc monoterapią anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia czerniaka możemy się spodziewać 5-letnich przeżyć całkowitych w zakresie 30–35%.

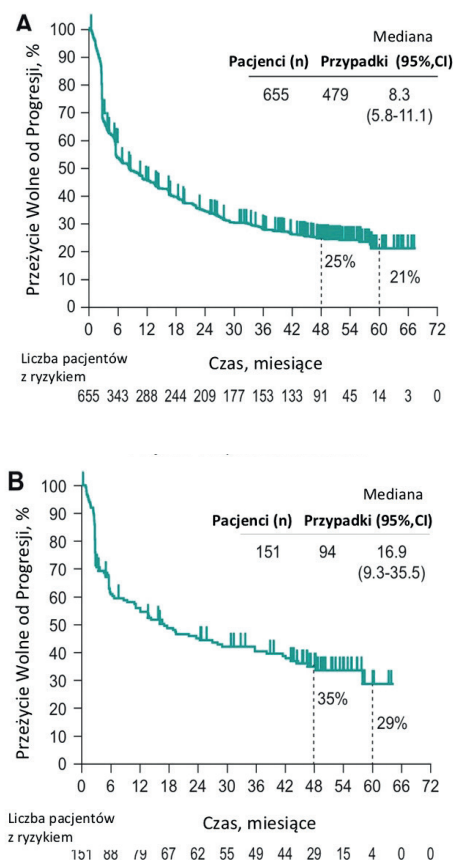
Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych w grupie dotychczas nieleczzonej (41%) jest pierwszą znaną nam obserwacją 5-letnich przeżyć na dużej grupie pacjentów leczonych w pierwszej linii immunoterapią anty PD-1. Są to najlepsze ze znanych nam wyników 5-letnich obserwacji populacji chorych na czerniaka, prawie 2-krotnie lepsze od immunoterapii ipilimumabem [4]. Najbardziej zbliżone wyniki pochodzą z najnowszych, uaktualnionych 4-letnich obserwacji badania CheckMate 067 [5], w których w grupie chorych leczonych nivolumabem wykazano OS = 46% (wyniki te, biorąc poprawkę na dodatkowy rok obserwacji, wydają się być porównywalne).

Wyniki 5-letnich obserwacji w zakresie przeżyć wolnych od progresji (PFS — *progression free survival*) przedstawiono na rycinie 2.

O ile na całkowite przeżycia mają wpływ również kolejne linie leczenia, to odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji (PFS) — 21% w całej grupie i 29% u chorych leczonych w pierwszej linii — dostarcza nam bezpośrednich „czystych” danych na temat skuteczności leczenia pembrolizumabem. Są to pierwsze opublikowane obserwacje dotyczące 5-letnich PFS u chorych leczonych monoterapią anty PD-1. Jedyne podobne 5-letnie obserwacje dotyczące chorych z zaawansowanym czerniakiem z mutacją *BRAF* leczonych inhibitorami *BRAF* i *MEK* w badaniu II fazy wykazały PFS na poziomie 13% [6]. We wspomnianym badaniu 63% pacjentów było leczonych terapią celowaną w pierwszej linii. Oczywiście nie można bezpośrednio porównywać wyników w tak różnych populacjach (pacjenci z mutacją *BRAF* stanowili jedynie 24% populacji badania KEYNOTE 001), jednak w kontekście toczącej się dyskusji o sekwencji leczenia, wyniki uzyskane na pembrolizumabie na pewno nie są gorsze,



Rycina 1. Badanie KEYNOTE 001 — krzywe całkowitego przeżycia oszacowane metodą Kaplana-Meyera w całej grupie leczonej pembrolizumabem (A) oraz w grupie dotychczas nieleczzonej (B) [1]

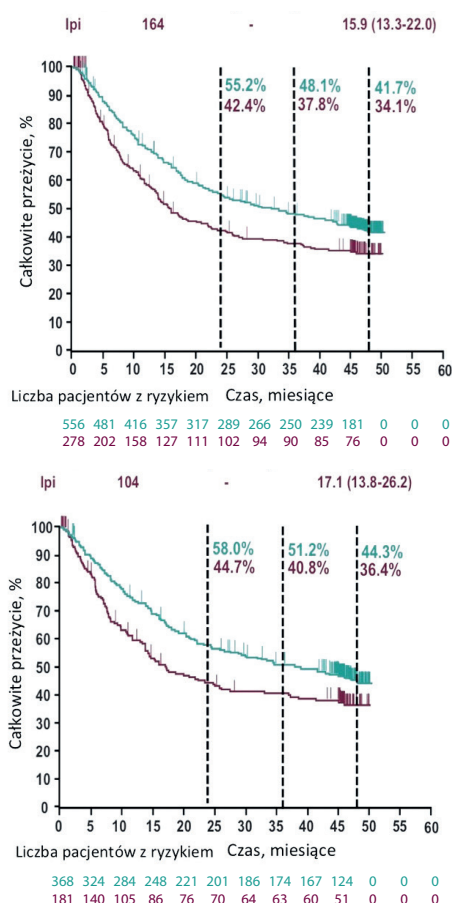


Rycina 2. Badanie KEYNOTE 001 — krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS) oszacowanego metodą Kaplana-Meyera w całej grupie leczonej pembrolizumabem (A) oraz w grupie dotychczas nieleczzonej (B) [1]

co zaznacza się wyraźną różnicą w efektywności leczenia pomiędzy grupą leczoną w pierwszej linii, a całą ocenianą grupą. Dotyczy to nie tylko odsetka przeżyć, ale także innych parametrów ocenianych w badaniach, co dobrze ilustruje tabela I, dostarczając argumentów na rzecz stosowania immunoterapii w pierwszej linii leczenia.

Również w trakcie corocznego spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Onkologów Klinicznych, które odbyło się w czerwcu 2018 roku, Georgina Long w formie ustnej prezentacji przedstawiła uaktualnione wyniki badania KEYNOTE 006 (zawierające 4-letnie obserwacje) [2]. KEYNOTE 006 to badanie III fazy, do którego rekrutowano chorych na zaawansowanego czerniaka dotychczas nieleczonych lub po pierwszej linii leczenia (którą nie mogła być immunoterapia anty-CTLA-4 ani anty PD-1). W populacji leczonej w badaniu 34% chorych otrzymało wcześniej pierwszą linię leczenia (głównie byli to chorzy po leczeniu terapią celowaną inhibitorami BRAF — chorzy z potwierdzoną mutacją *BRAF* stanowili 35% populacji w badaniu). Pacjenci byli poddani randomizacji do pembrolizumabu w dawce 10 mg/kg co 2 lub 3 tygodnie (lek był podawany do maksymalnie 2 lat leczenia), lub ipilimumabu w dawce 3 mg/kg, 4 podania co 3 tygodnie. Łącznie 556 chorych było leczonych pembrolizumabem, a 278 pacjentów otrzymało ipilimumab. W populacji pacjentów leczonych w badaniu przeważała grupa chorych leczonych w pierwszej linii (ok. 65% badanych), stanowiących w przypadku leczonych pembrolizumabem grupę 369 chorych. Krzywe prezentujące całkowite przeżycia w badaniu KEYNOTE 006 po 4-letnim okresie obserwacji przedstawiono na rycinie 3.

W całej grupie chorych leczonych pembrolizumabem 41,7% pacjentów przeżyło 4 lata, a z podgrupy pacjentów leczonych w pierwszej linii — 44,3% pacjentów. Te wyniki są analogiczne do cytowanych wcześniej 4-letnich przeżyć pacjentów leczonych nivolumabem w badaniu CheckMate 067 (4-letnie OS — 46%) [5] oraz w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii w badaniu KEYNOTE 001 (48%) [1]. Podsumowując te dane, w pierwszej linii leczenia chorych na przerzutowego czerniaka lekami



Rycina 3. Badanie KEYNOTE 006 — Krzywe Całkowitego przeżycia oszacowane metodą Kaplana-Meyera w całej grupie leczonej oraz w grupie dotychczas nieleczonej [2]

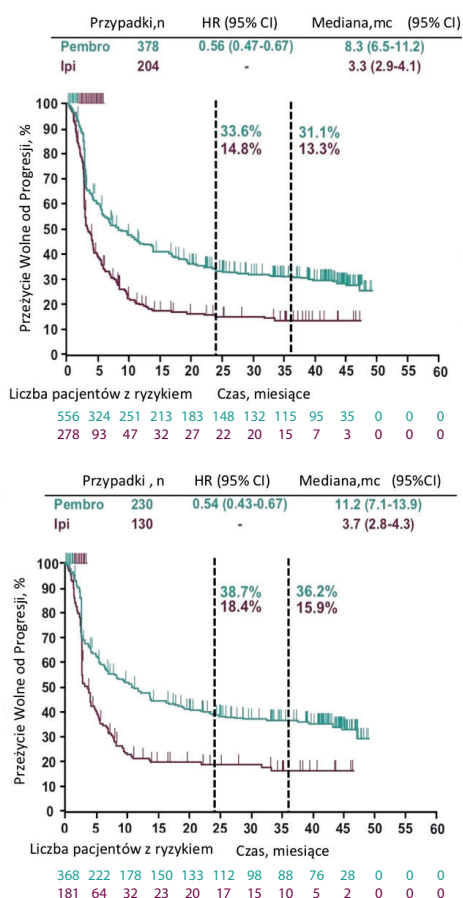
anty PD-1 możemy obecnie uzyskać 4-letnie przeżycia na poziomie 44–48%.

Wyniki 3-letnich obserwacji w zakresie przeżyć wolnych od progresji zaprezentowano na rycinie 4.

Uzyskane 31% 3-letnich PFS w całej leczonej grupie chorych oraz 36,2% w 369 osobowej grupie chorych dotychczas nieleczonych jest bardzo dobrym wynikiem. Ten ostatni wynik jest szczególnie istotny w kontekście dotych-

Tabela I. Badanie KEYNOTE 001 — zestawienie wyników leczenia ocenianych w całej grupie leczonej pembrolizumabem oraz w podgrupie dotychczas nieleczonej (B). Opracowano na podstawie: [1]

5-letnie wyniki	Cała grupa	Podgrupa dotychczas nieleczona
OS	34%	41%
PFS (%)	21%	29%
mOS (mc)	23,8	38,6
DCR (%)	65%	72%
ORR (%)	41%	52%
Utrzymujące się odpowiedzi	73%	83%



Rycina 4. Badanie KEYNOTE 006 — Krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS) oszacowane metodą Kaplana-Meyera w całej grupie leczonej oraz w grupie dotychczas nieleczonej [2]

czasowych obserwacji, wskazujących że przy immunoterapii po ok. 3 latach krzywe przeżycia przechodzą w fazę *plateau* i 3-letnie przeżycie bez progresji prognozuje u zdecydowanej większości chorych dalsze wieloletnie przeżycie bez progresji. Dotychczas takie obserwacje dotyczyły głównie ipilimumabu [4], jednak zjawisko to zaznacza się również w badaniach wczesnych faz nad lekami anty PD-1 [1, 2]. Dobrym przykładem są tu wyniki leczenia niwolumabem we wspomnianym badaniu CheckMate 067, w którym odsetki 3-letnich i 4-letnich PFS wynoszą odpowiednio 32% [7] i 31% [5].

Dodatkową bardzo ważną informację uzyskamy oceniając te krzywe w kontekście faktu, że pacjenci kończyli leczenie pembrolizumabem po 2 latach, czyli ostatni rok poprzedzający ocenę nie otrzymywali już leczenia. W ciągu roku po zakończeniu podawania immunoterapii przebieg krzywych przeżycia wolnego od progresji nie ulega wyraźnym zmianom. Pozwala to na wnioskowanie, że fakt zakończenia immunoterapii po 2-letnim okresie leczenia nie zwiększa ryzyka progresji czerniaka. Czyli KEYNOTE 006 — pierwsze duże badanie oceniające leczenie preparatem anty PD-1, w tym wypadku pembrolizumabem, nie do progresji, a przez określony

czas — wykazało, że jest to skuteczna taktyka leczenia. Takie „wakacje terapeutyczne” mają znaczący wpływ zarówno na komfort leczenia pacjentów, jak i jego koszty. Obecnie większość badań klinicznych z immunoterapią anty PD-1/PD-L1, jest konstruowanych w sposób zakładający określony (zwykle 2-letni okres leczenia), a do badań klinicznych (które zakładały leczenie do progresji lub granic tolerancji) wprowadzane są poprawki ograniczające okres leczenia.

Wśród 31% (172 chorych) leczonych pembrolizumabem, którzy w ciągu 3 lat nie doświadczyli progresji — przeważała grupa 94 pacjentów (55%), którzy zakończyli pełny 2-letni okres leczenia, ale występowała również znaczna grupa 78 chorych (45%), którzy nie doświadczyli progresji pomimo wcześniejszego zakończenia leczenia. Pojawia się pytanie: czy okres leczenia pembrolizumabem nie mógłby być jeszcze krótszy?

W prezentacji wyników KEYNOTE 006 nie zabrakło oceny ryzyka progresji u chorych, którzy zakończyli 2-letni okres leczenia pembrolizumabem. Po 2 latach obserwacji w grupie 103 pacjentów po zakończeniu pełnego 2-letniego okresu leczenia 82% chorych, nadal nie doświadczyło progresji nowotworu. Spośród 19 (18%) chorych, którzy doświadczyli progresji, 11 zakończyło udział w badaniu klinicznym, a 8 skorzystało z możliwości ponownego włączenia leczenia pembrolizumabem.

W tej 8-osobowej grupie chorych ponownie leczonych: u 4 pacjentów zaobserwowano remisję czerniaka (w tym u jednego całkowitą), u 3 stabilizację, a u jednego stwierdzono progresję. Tak więc zysk z ponownego użycia pembrolizumabu w tej szczególnej grupie pacjentów uzyskało 7/8 chorych (87,5%). Ta obserwacja na niewielkiej grupie pacjentów wymaga oczywiście potwierdzenia.

Podsumowanie

Przedstawione w tym roku na ASCO 5- i 4-letnie obserwacje pacjentów z badań rejestracyjnych pembrolizumabu: KEYNOTE 001 i KEYNOTE 006 potwierdziły utrzymującą się długotrwałą aktywność przeciwnowotworową systemu odporności u pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka, pozwalającą na uzyskanie 4-letnich OS na poziomie 44–48%, a 5-letnich OS u 41% pacjentów leczonych w pierwszej linii, a w grupie pacjentów uprzednio leczonych — 5-letnich przeżyć na poziomie 34%. W grupie pacjentów, którzy (w badaniu KEYNOTE 006) bez progresji czerniaka ukończyli planowany 2-letni okres leczenia pembrolizumabem, po 2 latach obserwacji 82% nadal żyje bez progresji nowotworu.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

dr n. med. Marek Ziobro

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
e-mail: mz5@wp.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 2 grudnia 2018 r.

Piśmiennictwo

1. Hamid O, Robert C, Daud A i wsp. 5-Year Survival Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. ASCO Annual Meeting 2018, Abstract 9516.
2. Long GV, Schachter J, Ribas A i wsp. 4-Year Survival and Outcomes After Cessation of Pembrolizumab After 2 Years in Patients With Ipilimumab-Naive Advanced Melanoma in KEYNOTE-006. ASCO Annual Meeting 2018, Abstract 9503.
3. Hodi S, Kluger H, Sznol M i wsp. Durable long term survival in previously treated patients with advanced melanoma who received nivolumab (NIVO) monotherapy in phase I trial. AACR Annual Meeting 2016 Abstr. CT001.
4. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS i wsp. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 3807–3814.
5. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R i wsp. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. Published Online October 22, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9).
6. Long GV, Eroglu Z, Infante J i wsp. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol* 2018; 36: 667–673.
7. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, i wsp. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017 Oct 5; 377: 1345–1356.