

Hanna Koseła-Paterczyk, Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Niwolumab — perspektywy w leczeniu nowotworów złośliwych

Nivolumab — perspectives in cancer treatment

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Koseła-Paterczyk H, Rutkowski P. Nivolumab — perspectives in cancer treatment. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 52–62.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Dr n. med. Hanna Koseła-Paterczyk
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Centrum Onkologii
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 20 31
 e-mail: hanna.kosela@gmail.com

STRESZCZENIE

Blokada immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 to nowa, obiecująca strategia leczenia zaawansowanych nowotworów. Wprowadzenie niwolumabu pozwoliło na poprawę rokowania w dużej grupie chorych na nowotwory złośliwe. Obecnie jest możliwe uzyskanie wyników leczenia wcześniej nienotowanych w immunoterapii nowotworów. Wydaje się, że niwolumab jest lepiej tolerowany w porównaniu z wieloma standardowymi chemioterapeutykami czy ipilimumabem. Aktualnie niwolumab jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego czerniaka, raka nerki i niedrobnokomórkowego raka płuca. W najbliższym czasie zakres rejestracji tego leku będzie się poszerzać najpewniej także o inne wskazania w nowotworach złośliwych. Więcej informacji na temat aktywności leku stosowanego w różnych schematach i w różnych typach nowotworów, a także czynników predykcyjnych terapii będzie dostępnych po ogłoszeniu kolejnych wyników trwających obecnie licznych badań klinicznych z użyciem niwolumabu.

Słowa kluczowe: immunoterapia, inhibitor PD-1, kombinacje lekowe, toksyczność immunoterapii

ABSTRACT

Blockade of the immune checkpoint PD-1 is a new and promising strategy for the treatment of advanced cancers. The introduction of nivolumab has improved prognosis in a large group of cancer patients. Currently, it is possible to obtain results of treatment that have not previously been observed in cancer immunotherapy. It seems that nivolumab has less treatment toxicity than many conventional chemo-therapeutics or ipilimumab. Nivolumab is currently registered in oncology patients with an advanced melanoma, kidney cancer and non-small cell lung cancer. In the near future the scope of registration of the drug will likely expand to other indications in malignant tumors. More details on the activity of a drug used in a variety of schemes and various types of cancer, as well as predictive factors of therapy will be available after the announcement of further results of ongoing numerous clinical studies using nivolumab.

Key words: immunotherapy, PD-1 inhibitor, drug combinations, toxicity of immunotherapy

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Ostatnie lata okazały się przełomowe dla rozwoju immunoterapii nowotworów, co poskutkowało rejestracją do leczenia onkologicznego szeregu cząstek. Jedną z nich jest niwolumab (nazwa handlowa Opdivo®), w pełni humanizowane przeciwciało monoklonalne, swoiście wiążące się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1, *programmed cell death protein-1*) i blokujące jego funkcje [1]. Receptor programowanej śmierci komórki jest receptorem punktu kontrolnego, zapobiega

nadmiernej stymulacji odpowiedzi immunologicznej i przyczynia się do utrzymania tolerancji immunologicznej na własne antygeny. Główne ligandy PD-1 to PD-L1 i PD-L2, których ekspresja jest obecna na komórkach układu odpornościowego, a także może być indukowana na wielu innych tkankach w odpowiedzi na rozpoznanie antygeny. Aktywacja limfocytów T skutkuje ekspresją na ich powierzchni PD-1 i wytwarzaniem interferonów, które pobudzają z kolei tworzenie PD-L1 na powierzchni komórek różnych tkanek, w tym nowotworowej. Gdy PD-1 na komórkach T wiąże PD-L1 lub PD-L2, limfocyt

otrzymuje sygnał hamujący i nie rozpoczyna wydajnej odpowiedzi immunologicznej [2, 3]. Ciągła aktywacja PD-1 na powierzchni limfocytów T jest charakterystyczna dla komórek wyczerpujących swoje funkcje efektorowe. Taki fenotyp komórek o zmniejszonej aktywności zaobserwowano wśród limfocytów naciekających guz w szeregu nowotworów złośliwych (TIL, *tumor-infiltrating lymphocyte*). Zjawisko to wiązało się z gorszym rokowaniem i ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby. Obserwacja ta podkreśla istotną rolę PD-1 w zapobieganiu przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [4]. W badaniach na modelach zwierzęcych blokada szlaku PD-1 prowadziła do zwiększonej odpowiedzi przeciwnowotworowej i wydłużonego przeżycia [5]. Na podstawie mocnych dowodów pochodzących z badań przedklinicznych nad rolą szlaku PD-1/PD-L1 w immunologii nowotworów rozpoczęto badania kliniczne nad cząsteczkami blokującymi jego funkcje.

Do pierwszego badania I fazy z użyciem niwolumabu włączono 39 pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC, *non small cell lung cancer*), raka nerki (RCC, *renal cell carcinoma*), gruczolu krokowego i jelita grubego. Nie obserwowano toksyczności limitującej dawkowanie, nie została też zdefiniowana maksymalna tolerowana dawka leku. Wykazano aktywność przeciwnowotworową leku. Stwierdzono jeden przypadek trwałej, całkowitej odpowiedzi na leczenie (rak nerki) i dwie odpowiedzi częściowe (RCC i czerniak). Dodatkowo u dwóch pacjentów (z rozpoznaniem czerniaka i NSCLC) doszło do znacznych regresji wielkości guza, które nie spełniały kryteriów częściowej odpowiedzi na leczenie [6]. Mając na uwadze te obiecujące wyniki, zainicjowano większe badanie I fazy o podobnym schemacie.

Przeprowadzono kolejne, tym razem bardzo duże, badanie I fazy, do którego włączono 296 chorych na raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuca i czerniaka. U większości osób uczestniczących w badaniu stwierdzono progresję po wcześniejszych, często wielu liniach leczenia systemowego (u 47% chorych zastosowano poprzednio co najmniej 3 linie leczenia). Toksyczność terapii w stopniu 3. lub 4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) wystąpiła u 14% chorych, 3 osoby zmarły z powodu powikłań płucnych. Nie została określona maksymalna tolerowana dawka leku. Obiektywne odpowiedzi na leczenie (całkowite lub częściowe) zaobserwowano wśród chorych z rozpoznaniem czerniaka, NSCLC i RCC. We wszystkich schematach dawkowania, odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 18% chorych z rozpoznaniem NSCLC (14/76 pacjentów), 28% chorych na czerniaka (26/94 chorych) i 27% z rozpoznaniem RCC (9/33). Odpowiedzi były długotrwałe, u 20 chorych trwały dłużej niż rok [7].

Wyniki powyższych badań zapoczątkowały cykl protokołów badawczych dotyczących oceny skuteczności

i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu u chorych na czerniaka, RCC i NSCLC oraz poskutkowały kolejnymi rejestracjami leku. W niniejszej pracy przedstawiono rezultaty ważniejszych z nich. Nakreślono także przyszłe kierunki eksploracji danych dotyczących tego leku.

Rak nerki

Monoterapia

Do pierwszego badania I fazy dedykowanego chorym z rozpoznaniem RCC włączono 34 chorych z rozsiewem choroby. Jak zwykle w badaniach tej fazy, uczestniczyli w nim pacjenci po niepowodzeniu wielu wcześniejszych linii leczenia, u 44% wcześniej zastosowano 3 lub więcej terapii systemowe (74% chorych leczono wcześniej antyangiogenicznie, a u 59% stosowano immunoterapię). Chorzy zostali zrandomizowani do dwóch grup otrzymujących lek w dawkach 1 mg lub 10 mg/kg m.c. dożylnie w cyklach co 2 tygodnie. Leczenie mogło trwać maksymalnie 2 lata. U 29% chorych stwierdzono odpowiedź na leczenie, mediana czasu jej trwania wyniosła aż 12,9 miesiąca. Spośród 5 chorych z potwierdzoną odpowiedzią, u których przerwano leczenie, u 3 trwała ona jeszcze dodatkowo ponad 45 tygodni. Ponadto u 9 chorych (27%) doszło do długotrwałej (> 24 tygodni) stabilizacji choroby. Mediana czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) wyniosła 22 miesiące, co stanowiło duże osiągnięcie, zważywszy na fakt, że byli to chorzy po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia systemowego. 71% chorych żyło rok, a 44% — 3 lata od rozpoczęcia leczenia. Toksyczność leczenia w stopniu 3. lub 4. stwierdzono u 18% leczonych, ale u wszystkich była ona odwracalna [8].

Do kolejnego badania — II fazy — włączono 168 chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka nerki w stadium rozsiewu. Większość chorych (70%) otrzymała wcześniejsze leczenie systemowe, a u 33% zastosowano poprzednio 3 lub więcej linii leczenia. U 25% leczonych osób czynniki rokownicze według *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) były złe. Chorzy zostali losowo dobrani w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup otrzymujących co 3 tygodnie jedną z trzech dawek leku: 0,3 mg, 2 mg lub 10 mg/kg masy ciała. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), a drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*), OS i bezpieczeństwo. Mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca w przypadku dawki 0,3 mg/kg m.c., 4 miesiące dla dawki 2 mg/kg m.c. i 5,5 miesiąca dla dawki 10 mg/kg m.c.; różnice te nie wykazały istotności statystycznej ($p = 0,9$). Odsetki ORR były bardzo podobne we wszystkich grupach i wyniosły około 20%. Odpowiedź na leczenie obserwowano po około

3 miesiącach terapii. Mediana czasu trwania odpowiedzi była długa i została osiągnięta jedynie w grupie leczonej dawką 10 mg/kg m.c., w której wyniosła 22,3 miesiąca. Korzyści w zakresie OS były zdecydowanie większe, niż można by przewidywać na podstawie osiągniętych PFS, co może się wiązać z mechanizmem działania leku pobudzającym układ odpornościowy. Mediana OS wyniosła 18,2 miesiąca dla dawki 0,3 mg/kg m.c., 25,5 miesiąca dla dawki 2 mg/kg m.c. i 24,7 miesiąca dla dawki 10 mg/kg m.c. Hazard względny (HR, *hazard ratio*) dla OS w grupach otrzymujących dawki 2 mg/kg m.c. i 10 mg/kg m.c. w porównaniu z grupą leczoną 0,3 mg/kg m.c. wyniósł odpowiednio 0,8 [80% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,6–1,1] i 0,9 (80% CI: 0,6–1,2).

U 19 pacjentów stwierdzono działania niepożądane leczenia w stopniu 3. lub 4. Najczęstszym było zmęczenie (22–35%) [9]. Wyniki tego badania oraz wcześniej cytowanego badania I fazy [7] stały się podstawą do rozpoczęcia badania III fazy z ostatecznie ustalonym dawkowaniem leku na 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie.

Badanie III fazy (CheckMate 025) było dużym wielośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją, do którego włączono 821 pacjentów z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka nerki po niepowodzeniu nie więcej niż dwóch linii wcześniejszego leczenia lekami antyangiogennymi. Pacjenci zostali losowo włączeni (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. podawany dożylnie co 2 tygodnie lub grupy przyjmującej doustnie inhibitor szlaku mTOR — ewerolimus w dawce 10 mg raz na dobę. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był OS. Mediana OS wyniosła dla leczonych niwolumabem 25 miesięcy (95% CI: 21,8–nieosiągnięta), natomiast dla przyjmujących ewerolimus — 19,6 miesiąca (95% CI: 17,6–23,1). Zmniejszenie ryzyka względnego zgonu w grupie otrzymującej niwolumab względem chorych leczonych ewerolimusem wyniosło 27% (98,5% CI 0,57–0,93; $p = 0,002$). Korzyści w zakresie OS obserwowano we wszystkich grupach chorych, niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia czy punktów uzyskanych przez chorych w skali prognostycznej według MSKCC. Odsetek ORR także był wyższy wśród pacjentów otrzymujących niwolumab niż ewerolimus (25% vs. 5%, $p < 0,001$). Częściową odpowiedź na leczenie (PR, *partial response*) stwierdzono u 24% chorych w grupie otrzymującej niwolumab i u 5% wśród chorych leczonych ewerolimusem. Całkowitą remisję choroby (CR, *complete response*) odnotowano u 4 chorych leczonych niwolumabem i u dwóch — ewerolimusem. Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wyniosła w przypadku niwolumabu 3,5 miesiąca (zakres 1,4–24,8 miesiąca), a w przypadku ewerolimusu 3,7 miesiąca (zakres 1,5–11,2 miesiąca). Mediana czasu trwania odpowiedzi była podobna dla obu leków i wyniosła rok. Mediana PFS dla obu leków była podobna: 4,6 miesiąca dla niwolumabu i 4,4 dla ewerolimusu (95% CI 0,75–1,03; $p = 0,11$).

Jakiegokolwiek działania niepożądane leczenia wystąpiły u 79% osób otrzymujących niwolumab i u 88% przyjmujących ewerolimus. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi niwolumabu były: zmęczenie (33%), nudności (14%), świąd (14%), zaś ewerolimusu: zmęczenie (34%), zapalenie jamy ustnej (29%) i niedokrwistość (24%). Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 19% otrzymujących niwolumab i najczęściej było to zmęczenie, zaś wśród 34% chorych przyjmujących ewerolimus najczęstszą poważną toksycznością była niedokrwistość (tab. 1) [10].

Wyniki badania zostały uzupełnione w czasie prezentacji na kongresie *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Cancer Symposium* w 2016 roku o nowe dane dotyczące czasu całkowitego przeżycia w poszczególnych podgrupach chorych. I tak, w przypadku pacjentów leczonych wcześniej sunitynibem, którzy stanowili w badaniu większość (63%), mediana OS wśród chorych otrzymujących niwolumab wyniosła 23,6 miesiąca, a u leczonych ewerolimusem 19,8 miesiąca (HR = 0,81; 95% CI: 0,64–1,04). W przypadku osób wcześniej leczonych pazopanibem mediana OS wśród chorych otrzymujących niwolumab nie została osiągnięta, natomiast u leczonych ewerolimusem wyniosła 17,6 miesiąca (HR = 0,6; 95% CI: 0,42–0,84). Wykazano także, że o ile korzyść w zakresie OS widoczna była u chorych ze wszystkich grup rokowniczych według MSCKKK, o tyle w grupie pacjentów o najgorszym rokowaniu różnica w medianie OS była u leczonych niwolumabem prawie 2-krotnie większa niż u otrzymujących ewerolimus i wyniosła 15,3 vs. 7,9 miesiąca (HR = 0,48; 95% CI: 0,32–0,7) [11].

Wyniki powyższego badania stały się podstawą rejestracji niwolumabu przez Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w Stanach Zjednoczonych w listopadzie 2015 roku do stosowania u chorych na zaawansowanego RCC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii antyangiogennej [12].

Kombinacje lekowe

Interesujące są także wyniki badań nad zastosowaniem niwolumabu w kombinacjach lekowych u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego RCC. Na razie dostępne są dane z niewielkich badań I fazy.

W pierwszym z tych protokołów stosowana jest kombinacja niwolumabu ze standardowo stosowanymi w RCC w stadium zaawansowania inhibitorami kinaz tyrozynowych: sunitynibem lub pazopanibem. Do badania włączono chorych po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego. Otrzymywali oni niwolumab w dawce 2 mg/kg m.c. (następnie dawkę zwiększono do 5 mg/kg m.c. co 3 tygodnie — dawka maksymalna) w połączeniu z sunitynibem i pazopanibem dawkowanych w sposób standardowy. Ostatecznie niwolumab z sunitynibem otrzymało 33 chorych

Tabela 1. Podsumowanie toksyczności leczenia niwolumabem raportowanej w badaniach III fazy

	RCC [10]			Płaskonabłonkowy NSCLC [25]			Niepłaskonabłonkowy NSCLC [26]			Czerniak [37]		
	Wszystkie (%)	Stopień 3. lub 4. (%)	Stopień 3. lub 4. (%)	Wszystkie (%)	Stopień 3. lub 4. (%)	Stopień 3. lub 4. (%)	Wszystkie (%)	Stopień 3. lub 4. (%)	Stopień 3. lub 4. (%)	Wszystkie (%)	Stopień 3. lub 4. (%)	Stopień 3. lub 4. (%)
Wszystkie	79	19	7	58	7	10	69	10	82,1	16,3	95,5	55
Biegunka	12	1	0	8	0	1	16	1	19,2	2,2	44,1	9,3
Zmęczenie	33	2	1	16	1	3	32	3	34,2	1,3	35,1	4,2
Świąd skóry	14	0	0	4	0	0	11	0	18,8	0	33,2	1,9
Wysypka	10	< 1	0	4	0	< 1	13	< 1	25,9	0,6	40,3	4,8
Nudności	14	< 1	0	9	0	2	22	2	13,1	0	25,9	2,2
Gorączka	BD	BD	0	5	0	< 1	12	< 1	5,8	0	18,5	0,6
Zmniejszenie apetytu	12	< 1	1	11	1	2	29	2	10,9	0	17,9	1,3
Wzrost ALAT	BD	BD	2	2	2	< 1	6	< 1	3,8	1,3	17,6	8,3
Wymioty	BD	BD	0	3	0	< 1	13	< 1	6,4	0,3	15,3	2,6
Wzrost AspAT	BD	BD	2	2	2	BD	BD	BD	3,8	1	15,3	6,1
Niedoczynność tarczycy	BD	BD	0	1	0	0	7	0	8,6	0	15	0,3
Zapalenie jelita grubego	BD	BD	1	1	1	BD	BD	BD	1,3	0,6	11,8	7,7
Bóle stawowe	BD	BD	0	5	0	1	16	1	7,7	0	10,5	0,3
Bóle głowy	BD	BD	BD	BD	BD	1	10	1	7,3	0	10,2	0,3
Duszność	7	1	BD	BD	BD	5	23	5	4,5	0,3	10,2	0,6
Zapalenie płuc	4	1	5	5	0	3	6	3	BD	BD	10,6	2,1
Działania niepożądane będące przyczyną przerwania leczenia	8%	BD	3	3	BD	5	5	BD	7,7	5,1	36,4	29,4

RCC (renal cell carcinoma) — rak nerki; NSCLC (non small cell lung cancer) — niedrobnokomórkowy raka płuc; ALAT — aminotransferaza alaninowa; AspAT — aminotransferaza asparaginianowa; BD — brak danych

i w tym ramieniu maksymalna tolerowana dawka leku nie została określona. Niwolumab z pazopanibem otrzymało 20 chorych i ramię to zostało zamknięte ze względu na wystąpienie toksyczności limitującej dawkę (przy niwolumabie podawanym w dawce 2 mg/kg m.c.). Była to toksyczność wątrobowa i zmęczenie. Generalnie toksyczność kombinacji lekowej okazała się dość wysoka — działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 73% chorych w ramieniu z sunitynibem i u 60% w ramieniu z pazopanibem. Wśród chorych leczonych sunitynibem najczęstszą ciężką toksycznością był wzrost poziomu transaminaz (18%) oraz nadciśnienie tętnicze i hiponatremia (po 15%). Wśród osób leczonych kombinacją z pazopanibem był to wzrost poziomu transaminaz (20%) i zmęczenie (15%). Toksyczność w stopniu 3. lub 4. doprowadziła do zakończenia leczenia u około 20% chorych w każdym z ramion. Odsetki odpowiedzi na leczenie były dość wysokie i wyniosły 52% dla połączenia niwolumabu z sunitynibem i 45% dla połączenia niwolumabu z pazopanibem. Obiektywne odpowiedzi na leczenie występowały zwykle już przy pierwszej ocenie i były długotrwałe. Stabilizację choroby (SD, *stable disease*) stwierdzono w obu ramionach u około 30% leczonych. Czas przeżycia wolny od progresji choroby po 6 miesiącach leczenia wyniósł 78% dla chorych leczonych niwolumabem w połączeniu z sunitynibem i 55% dla otrzymujących połączenie niwolumabu i pazopanibu [13].

W kolejnym badaniu niwolumab podawany był w kombinacji z ipilimumabem (ipilimumab wykazał w monoterapii pewną aktywność u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego RCC [14]). Pacjentów włączono do 3 grup. W grupie 1. ipilimumab podawano w dawce 3 mg/kg m.c. co 3 tygodnie w połączeniu z niwolumabem w dawce 1 mg/kg m.c. Oba leki podano w kombinacji 4-krotnie, a następnie kontynuowano podawanie niwolumabu już w monoterapii co 2 tygodnie w dawce 3 mg/kg m.c. do wystąpienia PD lub nietolerowanej toksyczności. W grupie 2. ipilimumab podawany był w dawce 1 mg/kg m.c. co 3 tygodnie w połączeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg m.c. Oba leki podano w kombinacji 4-krotnie, a następnie podawanie niwolumabu kontynuowano w tej samej dawce już w monoterapii do wystąpienia PD lub nietolerowanej toksyczności. Trzecie ramię badania, w którym oba leki dawkowano po 3 mg/kg m.c., zostało zamknięte po włączeniu 6 chorych ze względu na znaczną toksyczność. Do każdej z pozostałych grup włączono po 47 chorych. W obu pacjenci leczeni w pierwszej linii stanowili około połowę grupy. Działania niepożądane leczenia wystąpiły u 88% chorych. W związku z toksycznością leczenie przerwano u 16% pacjentów. W grupie 1. toksyczność w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 64% chorych, w grupie 2 — u 34% chorych. Najczęstszą ciężką toksycznością była ta, która dotyczyła przewodu pokarmowego i wątroby. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie

był dość wysoki i w grupie 1. wyniósł 43%, w grupie 2. — 38%; w obu grupach odsetek SD wyniósł około 40%; PFS po pół roku w grupie 1. wyniósł 64%, w grupie 2. — 53% [15].

Podsumowując, niwolumab jest lekiem skutecznym w terapii chorych na raka nerki i ma już stałe miejsce w arsenale leków stosowanych w tej grupie. Obecnie toczą się badania nad skutecznością niwolumabu u chorych z rozpoznaniem RCC zarówno gdy w przypadku zastosowania w zaawansowanej chorobie w pierwszej linii leczenia lub w kombinacjach lekowych, jak i u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po leczeniu miejscowym choroby [16, 17]. Dostępne są też opisy przypadków potwierdzające dużą skuteczność terapii tym lekiem u chorych z rozpoznaniem rzadszych podtypów raka nerki bez komponenty jasnokomórkowej (takich jak np. brodawkowaty rak nerki). Takich pacjentów nie włączano do dużych, wyżej cytowanych badań klinicznych [18].

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Dostępne są wyniki badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4 u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NSCLC. Przy zastosowaniu zarówno ipilimumabu, jak i tremelimumabu nie udało się osiągnąć istotnej statystycznie poprawy rokowania chorych. Trwają dalsze badania [19]. Natomiast, ekspresja PD-L1 jest szeroko rozpowszechniona na komórkach NSCLC i dotyczy około 50% przypadków zarówno w podtypie płaskonabłonkowym, jak i gruczolowym. Taka ekspresja może być związana z gorszym rokowaniem chorych [20]. Ukazały się wyniki wielu badań, w tym dużych badań III fazy, nad inhibitorami PD-1 u chorych na NSCLC. Udało się wykazać wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w tej źle rokującej grupie pacjentów, co poskutkowało rejestracjami pembrolizumabu i niwolumabu [21, 22].

Monoterapia

Pierwsze dane nad skutecznością niwolumabu pochodzą już z cytowanego wyżej dużego badania I fazy. W badaniu tym uczestniczyło 129 chorych z rozpoznaniem NSCLC po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia systemowego. Lek podawany był w dawce 1,3 i 10 mg/kg m.c. w cyklach co 2 tygodnie do maksymalnie 2 lat. Mediana OS dla wszystkich chorych z tej grupy wyniosła 9,9 miesiąca. Odsetki 1-, 2- i 3-letniego przeżycia wyniosły wśród wszystkich chorych odpowiednio 42%, 24% i 18%, zaś wśród otrzymujących dawkę 3 mg/kg m.c. (ostatecznie wybraną do dalszych badań) odsetki te wyniosły odpowiednio: 56%, 42% i 27%. Mediana OS przy tej dawce leku wyniosła 14,9 miesiąca (95% CI: 7,3–30,3). Mediana

PFS u wszystkich chorych wyniosła 2,3 miesiąca (95% CI: 1,8–3,7), natomiast ORR — 17%. Wśród chorych z zano-towaną odpowiedzią na leczenie mediana czasu trwania tej odpowiedzi wynosiła 17 miesięcy. Dodatkowo u 10% chorych stwierdzono stabilizację choroby trwającą ponad pół roku. Odpowiedź na leczenie była podobna wśród chorych zarówno z podtypem płaskonabłonkowym, jak i niepłaskonabłonkowym raka płuca. U połowy chorych, u których przerwano leczenie z innych powodów niż PD, stwierdzono dalsze trwanie odpowiedzi przez 9 miesięcy. Co ciekawe, przeprowadzono retrospektywną analizę dotyczącą części pacjentów, która wykazała wyższy odsetek odpowiedzi wśród chorych z dodatnim wywiadem dotyczącym palenia tytoniu (przynajmniej 5 paczko-lat) (30% vs. 0%). Toksyczność leczenia w stopniu 3. lub 4. wystąpiła u 14% leczonych. Trzech chorych (2%) zmarło wskutek indukowanego leczeniem zapalenia płuc [23].

W kolejnym (CheckMate063) jednoramiennym badaniu II fazy wzięło udział 117 chorych na NSCLC z 27 ośrodków. Włączono do niego pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca po niepowodzeniu przynajmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia systemowego (65% chorych otrzymało wcześniej 3 lub więcej linii terapii). Niwolumab podawano w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie, a leczenie kontynuowano do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł w leczonej grupie 14,5% (95% CI 8,7–22,2), mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie — 3,3 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Dodatkowo u 26% pacjentów stwierdzono SD z medianą trwania stabilizacji pół roku. Mediana PFS wyniosła 1,9 miesiąca; po pół roku u 25,9% chorych nie wystąpiła progresja choroby, a po roku — u 20%. Mediana OS wyniosła 8,2 miesiąca; po roku żyło 40,8% pacjentów. Prawie 3/4 leczonych zgłosiło wystąpienie toksyczności leczenia w jakimkolwiek stopniu, najczęściej były to zmęczenie, pogorszenie apetytu i nudności. U 17% chorych doszło do działań niepożądanych leczenia w stopniu 3. lub 4., w tym zmęczenie, zapalenie płuc i biegunka [24].

Wyniki powyższych badań były jedną z podstaw do przeprowadzenia badań III fazy z losowym doбором chorych. Rezultaty tych badań opublikowano w 2015 roku w „New England Journal of Medicine”. W obu udało się wykazać wydłużenie OS u chorych na NSCLC leczonych niwolumabem w porównaniu ze standardowo stosowanym w II linii leczenia docetakselem.

Pierwsze z badań (CheckMate 017) przeznaczone było dla chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego po niepowodzeniu jednej linii leczenia systemowego. W badaniu tym brali udział również pacjenci z Polski. Leczonych było 272 chorych. Uczestnicy zostali losowo dobrani do jednego z dwóch ramion. W pierwszym podawano niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. co

2 tygodnie, w drugim docetaksel w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała co 21 dni. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. U wszystkich chorych wcześniej zastosowano leczenie oparte na pochodnych platyny; 34% chorych wcześniej otrzymało też paklitaksel. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było OS. Mediana OS dla otrzymujących niwolumab wyniosła 9,2 miesiąca (95% CI: 7,3–13,3) w porównaniu z 6 miesiącami w przypadku leczonych docetakselem (95% CI: 5,1–7,3). Ryzyko zgonu w grupie przyjmującej niwolumab było o 41% niższe w stosunku do osób leczonych docetakselem (HR = 0,59, 95% CI: 0,44–0,79; p < 0,001). Po roku żyło 42% chorych z ramienia z niwolumabem i 24% z ramienia z docetakselem. Korzyść w zakresie OS obserwowano we wszystkich grupach rokowniczych, oprócz chorych w wieku powyżej 75 lat. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 20% u chorych przyjmujących niwolumab i 9% u chorych poddanych chemioterapii (p = 0,008). Mediana czasu do odpowiedzi na leczenie w obu ramionach wyniosła około 2 miesiące, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 8,4 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel, ale nie została osiągnięta w grupie otrzymującej niwolumab. Dodatkowo w obu ramionach u około 30% leczonych uzyskano SD. Istotnie lepszy wśród chorych otrzymujących niwolumab był też PFS, który wyniósł u nich 3,5 miesiąca w porównaniu z 2,8 miesiąca u leczonych docetakselem (p < 0,001). W ramieniu z niwolumabem działania niepożądane w jakimkolwiek stopniu stwierdzono u 58% chorych, u 7% odnotowano toksyczność w stopniu 3. lub 4. (tab. 1). Toksyczność chemioterapii była większa: u 55% chorych wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. — dominowała toksyczność hematologiczna leczenia [25].

Projekt kolejnego badania (CheckMate057) był dość podobny. Włączono 582 pacjentów z rozpoznaniem NSCLC o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe. Chorych losowo przydzielono w stosunku 1:1 do ramienia z niwolumabem lub docetakselem. Schemat leczenia i dawkowania został opisany w poprzednim badaniu. W obu ramionach prawie 90% chorych otrzymało tylko jedną linię wcześniejszego leczenia systemowego. Całkowite przeżycie było istotnie lepsze wśród chorych otrzymujących immunoterapię. Mediana OS wyniosła 12,2 miesiąca w grupie przyjmującej niwolumab (95% CI: 9,7–15) i 9,4 miesiąca w grupie otrzymującej docetaksel (95% CI: 8,1–10,7). Zmniejszenie ryzyka względnego zgonu wyniosło 27% (p = 0,002). Po roku żyło 51% chorych otrzymujących niwolumab i 39% przyjmujących docetaksel; po 18 miesiącach odsetki te wyniosły odpowiednio 39% i 23%. Hazard względny w analizie OS wskazywał na przewagę niwolumabu we wszystkich grupach pacjentów oprócz niewielkiej grupy leczonych w trzeciej linii, chorych z obecnością zmian

przerzutowych do ośrodkowego układu nerwowego, nigdy niepalących tytoniu oraz tych, u których stwierdzono mutacje receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wśród leczonych niwolumabem wyniósł 19%, zaś docetakselem — 12% ($p = 0,02$). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 17,2 miesiąca w grupie chorych poddanych immunoterapii i 5,6 miesiąca w grupie chorych otrzymujących chemioterapię. Chociaż mediana PFS u chorych leczonych niwolumabem była krótsza niż ta osiągnięta u chorych leczonych docetakselem (odpowiednio 2,3 miesiąca vs. 4,2 miesiąca), to po roku więcej chorych nie miało progresji w ramieniu z immunoterapią niż docetakselem (19% vs. 8%). Istotnie lepsze rokowanie wśród leczonych niwolumabem zanotowano w grupie chorych, u których w komórkach guza stwierdzono ekspresję PD-L1 (patrz niżej). Działania niepożądane leczenia w stopniu 3. lub 4. ponownie częściej raportowano u chorych otrzymujących chemioterapię (54%) niż immunoterapię (10%) (tab. 1) [26].

Na kongresie ASCO w 2015 roku zaprezentowano wyniki badania I fazy, w którym niwolumab stosowano w pierwszej linii leczenia u chorych na NSCLC — również wyniki tego badania były dobre, z medianą OS sięgającą około 2 lat [27].

Kombinacje lekowe

Dostępne są wyniki dwóch interesujących badań I fazy nad zastosowaniem niwolumabu w kombinacji z lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu zaawansowanych przypadków NSCLC.

Do pierwszego z badań włączono 21 chorych niepoddawanych wcześniej chemioterapii, po progresji lub nie (jeden pacjent) przy wcześniejszym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych EGFR (erlotynib). Chorzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. w kombinacji z erlotynibem w dawce 150 mg/dzień. Działania niepożądane leczenia wystąpiły u wszystkich chorych uczestniczących w badaniu. U 4 stwierdzono toksyczność w stopniu 3. lub 4. — zwiększenie poziomu transaminaz wątrobowych w surowicy krwi, utrata masy ciała i biegunka. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 19%, a dodatkowo u 45% chorych stwierdzono SD. PFS po pół roku wyniósł 47%. Po roku żyło 73% leczonych [28].

W kolejnym badaniu, w którym leczenie stosowano w pierwszej linii, uczestniczyło 56 chorych. Chorzy zostali losowo dobrani do 4 ramion, w każdym z nich otrzymywali niwolumab w dawce 10 mg/kg m.c. oraz pochodną platyny z gemcytabiną, pemetrekselem i lub paklitakselem. Chemioterapię stosowano przez 4 kursy, niwolumab podawano do wystąpienia PD lub nieakceptowalnej toksyczności. Działania niepożądane leczenia w stopniu

3. lub 4. wystąpiły u 45% chorych (najmniej — 23% — w ramieniu z gemcytabiną i cisplatyną, najwięcej — 73% — w ramieniu z paklitakselem i karboplatiną). Najczęściej raportowaną toksycznością było zmęczenie, nudności i utrata apetytu. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł od 33% w ramieniu z gemcytabiną i cisplatyną do 47% w kombinacjach z pemetrekselem i paklitakselem. Odsetek czasu całkowitego przeżycia po roku wyniósł od 50% w ramieniu z gemcytabiną do 87% w ramieniu z pemetrekselem [29].

Czerniak

Czerniak w stadium rozsiewu jest jedynym nowotworem, w przypadku którego ipilimumab — starszej generacji inhibitor punktu kontrolnego (anty-CTLA-4) — powodował wydłużenie czasu całkowitego przeżycia zarówno w monoterapii, jak i w kombinacji z chemioterapią [30, 31]. Powszechne stosowanie tego leku pozwoliło na spopularyzowanie wśród lekarzy wiedzy o immunoterapii, a także o specyficznej toksyczności takiego leczenia i sposobach radzenia sobie z nią. Obecnie pacjenci z rozpoznaniem czerniaka stanowią bardzo istotną grupę wśród uczestniczących w badaniach nad inhibitorami punktów kontrolnych nowej generacji, takimi jak pembrolizumab czy niwolumab, co poskutkowało kolejnymi rejestracjami lekowymi w tym wskazaniu.

Monoterapia

Najistotniejszym dużym badaniem oceniającym skuteczność niwolumabu stosowanego w monoterapii u pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka było badanie CheckMate066, w którym uczestniczyły także osoby leczone w polskich ośrodkach. Do badania włączono 418 chorych, wcześniej nieleczonych, u których nie stwierdzono w komórkach czerniaka obecności mutacji *BRAF*. Badanie było zaślepienie, pacjentów losowo przydzielano do ramienia z niwolumabem podawanego w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie i placebo lub ramienia z dakarbazyną w dawce 1000 mg/m² powierzchni ciała i placebo. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było OS. Po roku wśród otrzymujących niwolumab żyło 72,9% (95% CI 65,5–78,9), zaś wśród przyjmujących dakarbazynę — 42,1% (95% CI 33–50,9) chorych; względne zmniejszenie ryzyka zgonu wyniosło 58% ($p < 0,001$). Korzyść w zakresie OS osiągnięto u wszystkich chorych leczonych niwolumabem, niezależnie od przynależności do różnych podgrup rokowniczych. Mediana PFS wyniosła 5,1 miesiąca dla niwolumabu i 2,2 miesiąca dla dakarbazyny (HR = 0,43; 95% CI: 0,34–0,56; $p < 0,001$). Odsetek

ORR wyniósł 40% dla osób poddanych immunoterapii oraz 13,9% dla otrzymujących chemioterapię. Częstymi działaniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych niwolumabem było zmęczenie, świąd skóry i nudności. Toksyczność leczenia w stopniu 3. lub 4. wystąpiła u 11,7% chorych w ramieniu z niwolumabem i 17,6% chorych w ramieniu z dakrabazyną. Większość działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. ustąpiła w krótkim czasie po przerwaniu terapii i włączeniu glikokortykosteroidów. Po uzyskaniu tych wyników badanie odsłepiono i pacjenci leczeni dakrabazyną mogli po progresji otrzymać niwolumab. Po progresji dalsze leczenie otrzymało 40% chorych z ramienia z niwolumabem i 64% chorych leczonych dakrabazyną [32].

Interesujące są także wyniki kolejnego badania wieloośrodkowego — randomizowanego, odsłepionego badania III fazy CheckMate037, w którym niwolumab podawany był w monoterapii. Do badania włączono chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ipilimumabem, a także — w przypadku obecności mutacji *BRAF* — po progresji w trakcie terapii inhibitorem *BRAF*. Pacjenci zostali losowo dobrani w stosunku 2:1 do ramienia otrzymującego niwolumab w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie lub (zgodnie z wyborem lekarza prowadzącego) dakrabazynę albo paklitaksel z karboplatiną w należnych dawkach. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. Grupy zostały dobrze zbalansowane pod kątem charakterystyki chorych, z wyjątkiem podwyższonego startowego stężenia dehydrogenazy mleczanowej i obecności zmian przerzutowych do ośrodkowego układu nerwowego — pacjentów z tymi złymi czynnikami prognostycznymi było więcej w ramieniu leczonym niwolumabem. Połowa chorych uczestniczących w badaniu otrzymała wcześniej przynajmniej dwie linie leczenia systemowego. Do badania włączono 405 chorych. Odsetek ORR stwierdzono u 31,7% (95% CI: 23,5–40,8) leczonych niwolumabem i 10,6% poddanych chemioterapii (95% CI: 3,5–23,1). Mediana czasu leczenia niwolumabem wyniosła 5,3 miesiąca w porównaniu z 2 miesiącami w przypadku chemioterapii. W ramieniu poddanym chemioterapii 82% zakończyło leczenie (w większości z powodu PD), natomiast w ramieniu z niwolumabem — 52%. Odsetek chorych żyjących bez progresji choroby pół roku wyniósł 48% dla leczonych niwolumabem i 34% dla osób poddanych chemioterapii. Nie są dostępne jeszcze dane dotyczące OS w tym badaniu. Poważna toksyczność leczenia w stopniu 3. lub 4. wystąpiła u 5% chorych w ramieniu z niwolumabem i 9% — w ramieniu z chemioterapią. Toksyczność terapii była przyczyną jej przerwania u 3% leczonych niwolumabem i u 7% — chemioterapią. Nie znaleziono żadnego związku pomiędzy toksycznością niwolumabu a wcześniejszym wystąpieniem działań niepożądanych ipilimumabu [33].

Przeprowadzono retrospektywną analizę leczenia chorych niwolumabem z zebranych danych pochodzących z 4 badań klinicznych i oceniono wyniki w dwóch grupach chorych z różnym statusem mutacji *BRAF* w komórkach czerniaka. Niwolumab u większości chorych (83%) podawany był w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie. Wyniki w obu grupach były podobne. Spośród 440 analizowanych chorych u 106 stwierdzono obecność mutacji *BRAF*, zaś u 334 tej mutacji nie wykazano. Odsetek ORR wyniósł 34,6% (95% CI: 28,3–41,3) w przypadku pacjentów bez mutacji i 29,7% (95% CI: 19,7–41,5) u chorych z mutacją *BRAF* leczonych niwolumabem. Na ORR w sposób istotny statystycznie nie wpływało wcześniejsze leczenie inhibitorami *BRAF* czy ipilimumabem, jak również status PD-L1 w obrębie guza (patrz niżej). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie niwolumabem wyniosła 14,8 miesiąca dla grupy bez mutacji *BRAF* i 11,2 miesiąca dla osób z mutacją *BRAF*. Odsetek działań niepożądanych leczenia w obu grupach był także podobny. Dane z tej analizy wskazują, że niwolumab jest lekiem skutecznym niezależnie od statusu mutacji *BRAF*. Co ważne, u chorych z obecnością mutacji *BRAF* na aktywność terapii nie ma wpływu to, czy pacjent wcześniej był leczony inhibitorami *BRAF* [34].

Kombinacje lekowe

W 2013 roku ukazały się wyniki dość dużego badania I fazy, w którym pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego czerniaka otrzymywali jednocześnie niwolumab z ipilimumabem. Skuteczność takiego schematu okazała się bardzo duża, także w przypadku chorych z dużym zaawansowaniem procesu nowotworowego, których zwykle nie uznaje się za dobrych kandydatów do leczenia ipilimumabem. Odsetek działań niepożądanych takiego połączenia lekowego jest wysoki [35]. Wyniki tego badania wpłynęły na przeprowadzenie dwóch innych dużych, randomizowanych badań.

Do pierwszego z nich włączono 142 wcześniej nieleczonych chorych. Chorzy bez mutacji *BRAF* stanowili zdecydowaną większość (77%) wśród zakwalifikowanych do badania. Badanie zostało podwójnie zaślepione. Pacjenci byli losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do dwóch ramion. Otrzymywali ipilimumab w dawce 3 mg/kg m.c. — 4 cykle co 21 dni oraz niwolumab w dawce 1 mg/kg m.c. co 21 dni albo placebo. Następnie w fazie podtrzymującej chorzy kontynuowali przyjmowanie niwolumabu w dawce 3 mg/kg m.c. albo placebo co 2 tygodnie. Leczenie utrzymywano do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był ORR. Wśród pacjentów bez mutacji *BRAF* ORR wyniósł 61% w ramieniu leczonym kombinacją leków w porównaniu z 11% w grupie otrzymującej sam ipilimumab ($p < 0,001$). Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 22%

chorych otrzymujących dwa leki i u żadnego w ramieniu poddanym monoterapii. Odpowiedzi na leczenie osiągnięte pod wpływem immunoterapii są długie, a mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w żadnym z ramion. Mediana PFS w przypadku osób przyjmujących kombinację leków nie została osiągnięta, a u osób poddanych monoterapii wyniosła 4,4 miesiąca ($p < 0,001$). Podobne wyniki uzyskano w grupie chorych z potwierdzoną obecnością mutacji *BRAF* w komórkach czerniaka. Korzyści w zakresie ORR stwierdzono w całej grupie chorych leczonych kombinacją lekową, niezależnie od obecnych czynników prognostycznych, a także wśród chorych w stadium choroby M1c i z podwyższonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej. Toksyczność wśród pacjentów uczestniczących w badaniu była dość wysoka, szczególnie w grupie leczonej dwoma lekami. W grupie otrzymującej kombinację lekową 59% chorych przyjęło przynajmniej 4 dawki niwolumabu, a 57% przynajmniej 4 dawki ipilimumabu. W ramieniu z samym ipilimumabem 70% leczonych otrzymało pełen cykl leczenia. Odsetek działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. wyniósł 54% wśród osób stosujących dwa leki i 24% w ramieniu z monoterapią. Zdecydowanie więcej działań niepożądanych wystąpiło w czasie, gdy podawano dwa leki, niż w fazie podtrzymującej leczenia samym niwolumabem. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi w grupie otrzymującej kombinację lekową było zapalenie jelita grubego (17%), biegunka (11%) i podwyższenie stężenia aminotransferazy alaninowej (11%); wśród chorych leczonych samym ipilimumabem była to biegunka (11%). Większość tych działań niepożądanych ustąpiła pod wpływem leczenia immunomodulującego [36].

Kolejne badanie III fazy CheckMate 067 było bardzo duże jak na tę jednostkę chorobową. Włączono do niego aż 945 pacjentów, wcześniej nieleczonych systemowo. W tym podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu uczestniczyli też chorzy z Polski. Badanych włączono w stosunku 1:1:1 do 3 ramion: niwolumab plus ipilimumab, niwolumab plus placebo i ipilimumab plus placebo. Mediana PFS wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI 4,3–9,5) w grupie z samym niwolumabem, 11,5 miesiąca (95% CI 8,9–16,7) w grupie niwolumab plus ipilimumab i 2,9 miesiąca (95% CI 2,8–3,4) w grupie z samym ipilimumabem. Znacznie dłuższy PFS zaobserwowano w grupie otrzymującej kombinację lekową niż w grupie przyjmującej sam ipilimumab (współczynnik ryzyka progresji choroby 0,42; 99,5% CI: 0,31–0,57; $p < 0,001$) i w grupie stosującej sam niwolumab niż w grupie otrzymującej tylko ipilimumab (HR = 0,57; 95% CI: 0,43–0,76; $p < 0,001$). Dłuższy PFS zaobserwowano także w grupie chorych leczonych kombinacją ipilimumabu i niwolumabu niż w grupie chorych leczonych niwolumabem w monoterapii (HR = 0,74; 95% CI: 0,60–0,92). Wskaźniki ORR wyniosły 43,7% (95% CI 38,1–49,3) w grupie z samym niwolumabem, 57,6% (95%

CI: 52,0–63,2) w grupie z niwolumabem w kombinacji z ipilimumabem i 19,0% (95% CI: 14,9–23,8) w grupie z samym ipilimumabem. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie, był wyższy w grupie przyjmującej niwolumab plus ipilimumab (11,5%) niż u chorych otrzymujących sam niwolumab (8,9%) lub sam ipilimumab (2,2%). Czasy do osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie był podobne we wszystkich 3 grupach, natomiast mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie osiągnięto w żadnym z ramion. Wciąż nie opublikowano wyników median OS w tym badaniu. Ponownie kombinacja lekowa okazała się najbardziej toksyczna. Działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 82,1% pacjentów w ramieniu z samym niwolumabem, u 95,5% osób w grupie leczonych niwolumabem i ipilimumabem i u 86,2% pacjentów w grupie stosującej tylko ipilimumab. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej kombinację lekową były biegunka (44,1%), zmęczenie (35,1%) i świąd (33,2%). Częstość występowania działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. była również wyższa w grupie otrzymującej dwa leki (55,0%) niż w ramieniu z niwolumabem (16,3%) i ipilimumabem (27,3%). Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia, które doprowadziły do odstawienia badanego leku, wystąpiły u 7,7% pacjentów w ramieniu z niwolumabem, aż u 36,4% leczonych kombinacją i u 14,8% osób w grupie stosującej ipilimumab. Najczęstszymi takimi działaniami były biegunka i zapalenie jelita grubego (tab. 1) [37].

Podsumowując, niwolumab jest lekiem o dużej skuteczności wśród pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego czerniaka (tab. 2). Lek został już zarejestrowany zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie. Lek jest już dostępny od 1 lipca 2016 roku dla polskich pacjentów w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia. Trwają badania nad skutecznością niwolumabu zarówno stosowanego w kombinacjach lekowych, jak i w grupach chorych o wysokim ryzyku rozsiewu po leczeniu miejscowym, a także u pacjentów z rozpoznaniem czerniaka gałki ocznej [38]. Dowody pochodzące z badań wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niwolumabem niż ipilimumabem. Nasuwa się więc pytanie, jaka jest przyszłość ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka i czy zastosowanie tego leku nie będzie ograniczone do podawania w wybranej grupie chorych, w kombinacji lekowej z niwolumabem. Ciekawym zagadnieniem jest także możliwość łączenia immunoterapii z leczeniem celowanym inhibitorami *BRAF* lub *MEK*. Z badań przedklinicznych wynika, że taka kombinacja mogłaby mieć korzystne, synergistyczne działanie przeciwnowotworowe [39], chociaż istnieje obawa przed jej potencjalną wysoką toksycznością. Badanie I fazy nad wemurafenibem w połączeniu z ipilimumabem zostało przerwane ze względu na dużą toksyczność

Tabela 2. Wyniki leczenia niwolumabem u chorych na zaawansowanego czerniaka

	Niwolumab w dawkach 0,1–10 mg/kg Faza 1	Niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie po wcześniejszym leczeniu Faza 3	Niwolumab u chorych BRAF-/– Faza 3 (zaktualizowane)	Ipilimumab + niwolumab Faza 3
Autor	Topalian 2014 [45]	Weber 2015 [33]	Robert 2015 [32]	Wolchok 2015 [35]
N (% I linia)	107 (0%)	272 (0%)	210 (100%)	314 (100%)
% M1c	Większość (nie podano do- kładnych danych)	203 (75%)	61,0%	57,6%
Mutacje <i>BRAF</i>	Nie podano	24%	0%	32,2%
ORR	31%	38%	40% (42,9%)	57,6%
PFS (mediana)	3,7 miesiąca	4,7 miesiąca	5,1 miesiąca (5,4 miesiąca)	11,5 miesiąca
1-roczy OS	62%	BD	72,9% (70,7%) (2-letnie OS — 57,7%)	BD

ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji choroby; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; BD — brak danych

wątrobową wspólnie podawanych leków [40]. Wydaje się, że mniejsza jest toksyczność kombinacji ipilimumabu z dabrafenibem, jednak dostępne są jak dotąd dane z niewielkich badań I fazy [41]. Obecnie toczą się ciekawe badania nad kombinacjami niwolumabu z leczeniem celowanym inhibitorami BRAF i MEK, leki stosowane są razem (dodatkowo w połączeniu z ipilimumabem), jak i sekwencyjnie (badania: NCT01940809, NCT02224781) [38].

Ekspresja PD-L1

Tak jak w przypadku każdej innej terapii również w przypadku niwolumabu poszukiwane są czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie. W badaniach nad inhibitorami PD-1 sprawdzano, czy takim czynnikiem predykcyjnym mógłby być poziom ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. W większości przypadków okazało się, że nie można go jednak uznać za dobry czynniki predykcyjny, przy użyciu którego można by selekcjonować pacjentów przed włączeniem do leczenia.

W wielu badaniach klinicznych ekspresja PD-L1 wiązała się z wyższym odsetkiem odpowiedzi na terapię. Zwykle nie przekładało się to na wpływ na rokowanie chorych, a wyniki leczenia były dobre także wśród pacjentów bez ekspresji PD-L1, więc nie jest celowe wykluczanie tej grupy chorych z leczenia [1]. Jedynym rozpoznaniem, w przypadku którego ekspresja PD-L1 wydaje się istotnie wpływać na rokowanie leczonych chorych, jest NSCLC o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe. W cytowanym powyżej badaniu III fazy, ekspresja

PD-L1 okazała się czynnikiem predykcyjnym korzyści z leczenia niwolumabem już od najniższego poziomu tej ekspresji (1%) dla PFS i od poziomu 5% dla OS. Mediana OS była 2-krotnie większa w grupie chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z grupą chorych leczonych docetaksem wśród chorych z ekspresją PD-L1. U chorych z ekspresją PD-L1, wynoszącą powyżej 5% mediana OS wśród otrzymujących niwolumab wyniosła 19,4 miesiąca, a u otrzymujących docetaksel — 8 miesięcy. Nie zaobserwowano zaś różnic w OS pomiędzy ramionami badania, gdy guz nie wykazywał ekspresji PD-L1. Odsetek ORR był niemal 3-krotnie większy u osób z ekspresją PD-L1 [26]. W związku z tym, chociaż FDA zarejestrował lek dla wszystkich chorych z rozpoznaniem NSCLC o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe w drugiej linii leczenia, zaleca w tej grupie chorych ocenę ekspresji PD-L1 przed rozpoczęciem terapii [22].

Ciekawe dane pochodzą z badań nad niwolumabem w zaawansowanym czerniaku. W trójramiennym badaniu CheckMate067 wśród chorych, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w komórkach guza, mediana PFS zarówno dla niwolumabu w monoterapii, jak i dla niwolumabu w kombinacji z ipilimumabem wyniosła 14 miesięcy. Jednak wśród chorych, u których takiej ekspresji nie stwierdzono, PFS dla leczonych samym niwolumabem wyniósł już tylko 5,3 miesiąca, a dla otrzymujących kombinację lekową 11,2 miesiąca. Wymaga to oczywiście dalszych analiz, ale może świadczyć o tym, że w grupie chorych, u których w komórkach guza jest obecna ekspresja PD-L1, można rozważyć zastosowanie monoterapii niwolumabem, skoro daje on równie dobre rezultaty jak kombinacja leków przy dużo mniejszej toksyczności [37].

Toksyczność leczenia

W trakcie leczenia niwolumabem może dojść do wystąpienia dość unikalnej toksyczności, niespotykanej wcześniej w leczeniu systemowym nowotworów czy przy stosowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie. Wiąże się ona z nadmiernym pobudzeniem układu immunologicznego. Podobnie jak w przypadku ipilimumabu, opracowane zostały algorytmy postępowania w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych, których stosowanie zdecydowanie zmniejsza ryzyko narastania toksyczności. W leczeniu podaje się leki immunosupresyjne, głównie glikokortykosteroidy [42, 43].

W ubiegłym roku na kongresie *American Society of Clinical Oncology* zaprezentowano wyniki retrospektywnej analizy dotyczącej bezpieczeństwa leczenia niwolumabem w grupie 576 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego czerniaka, uczestniczących w badaniach klinicznych. U połowy z tych osób wcześniej zastosowano leczenie ipilimumabem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi terapii — w każdym stopniu ciężkości — były: zmęczenie (25%), świąd skóry (17%), biegunka i wysypka (po 13%). Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 10% chorych w całej grupie i u 8% w grupie wcześniej leczonej ipilimumabem. W analizowanej grupie nie stwierdzono przypadków zgonu spowodowanego toksycznością terapii. Działania niepożądane będące skutkiem nadmiernego pobudzenia układu odpornościowego najczęściej dotyczyły skóry (34%), przewodu pokarmowego (13%), układu wewnątrzwydzielniczego (8%) i wątroby (4%). Takie działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 4% chorych. Mediana czasu pojawienia się toksyczności wyniosła 5 tygodni w przypadku toksyczności skórnej i aż 15 tygodni w przypadku nefrotoksyczności. Leczenie immunomodulujące (w zdecydowanej większości glikokortykosteroidy) zastosowano u 35% chorych. Mediana czasu do ustąpienia toksyczności pod wpływem leczenia wyniosła 3 tygodnie dla hepatotoksyczności i aż 29 tygodni dla toksyczności skórnej (pacjentom, u których w wyniku leczenia wystąpiła toksyczność skórna, w zdecydowanej większości podawano miejscowo glikokortykosteroidy). Zastosowanie terapii immunomodulujących w celu leczenia toksyczności nie miało wpływu na odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe [44].

W tabeli 1 podsumowano działania niepożądane występujące w powyżej opisanych badaniach III fazy.

Podsumowanie

Blokada immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 to nowa, obiecująca strategia leczenia zaawansowanych nowotworów. Wprowadzenie niwolumabu

pozwolilo na poprawę rokowania w dużej grupie chorych na nowotwory złośliwe. Dzięki zastosowaniu tego leku osiąga się nienotowane wcześniej wyniki w immunoterapii nowotworów. Niwolumabu wydaje się lepiej tolerowany w porównaniu z wieloma standardowymi chemioterapeutykami czy ipilimumabem ze względu na stosunkowo niską toksyczność. Więcej informacji na temat aktywności niwolumabu stosowanego w różnych schematach i w różnych typach nowotworów, a także więcej danych dotyczących czynników predykcyjnych terapii będzie dostępnych wraz z kolejnymi publikacjami wyników toczących się licznych badań klinicznych z użyciem tego leku. Obecnie niwolumab jest zarejestrowany w Unii Europejskiej w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych chorych oraz w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NSCLC po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Dodatkowo lek ten jest zarejestrowany do terapii chorych na przerzutowego RCC po niepowodzeniu leczenia antyangiogennego.

Piśmiennictwo

1. Brahmer J.R., Hammers H., Lipson E.J. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol.* 2015; 11: 1307–1326.
2. Francisco L.M., Salinas V.H., Brown K.E. i wsp. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 3015–3029.
3. Korman A.J., Peggs K.S., Allison J.P. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv. Immunol.* 2006; 90: 297–339.
4. Ohaegbulam K.C., Assal A., Lazar-Molnar E., Yao Y., Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol. Med.* 2015; 21: 24–33.
5. Hirano F., Kaneko K., Tamura H. i wsp. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res.* 2005; 65: 1089–1096.
6. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I. i wsp. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3167–3175.
7. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. i wsp. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2443–2454.
8. McDermott D.F., Drake C.G., Sznol M. i wsp. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 2013–2020.
9. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. i wsp. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 1430–1437.
10. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. i wsp. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1803–1813.
11. Motzer R.J., McDermott D. i wsp. CheckMate 025 phase III trial: Outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl. 2S; abstr. 498). <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm473971.htm>. Accessed 30.03.2016.
12. Amin A., Plimack E., Infante J. i wsp. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 5 (supl.; abstr. 5010).
13. Yang J.C., Hughes M., Kammula U. i wsp. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J. Immunother.* 2007; 30: 825–830.

15. Hammers H., Infante J. i wsp. Expanded cohort results from CheckMate 016: A phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (supl.); abstr. 4516).
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nivolumab+renal+cancer&pg=1>. Accessed 20.03.2016.
17. Hammers H.J., Sternberg C. i wsp. CheckMate 214: A phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (supl.); abstr. TPS4578).
18. Geynisman D.M. Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Antibody Nivolumab Leads to a Dramatic and Rapid Response in Papillary Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid and Rhabdoid Features. *Eur. Urol.* 2015; 68: 912–914.
19. Johnson D.B., Rieth M.J., Horn L. Immune checkpoint inhibitors in NSCLC. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2014; 15: 658–669.
20. Mu C.Y., Huang J.A., Chen Y., Chen C., Zhang X.G. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol.* 2011; 28: 682–688.
21. Sul J., Blumenthal G.M., Jiang X., He K., Keegan P., Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist* 2016.
22. Kazandjian D., Suzman D.L., Blumenthal G. i wsp. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist* 2016.
23. Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L. i wsp. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 2004–2012.
24. Rizvi N.A., Mazieres J., Planchard D. i wsp. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 257–265.
25. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. i wsp. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 123–135.
26. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. i wsp. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1627–1639.
27. Gettinger S., Shepherd F. First-line monotherapy with nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Safety, efficacy and correlation of outcomes with PD-1 ligand (PD-L1) expression. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (supl.); abstr. 8025).
28. Rizvi N., Borghaei H. i wsp. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 5s (supl.); abstr. 8022).
29. Antonia S.J., Gettinger S.N. i wsp. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 5s (supl.); abstr. 8113).
30. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 711–723.
31. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2517–2526.
32. Robert C., Long G.V., Brady B. i wsp. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 320–330.
33. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. i wsp. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 375–384.
34. Larkin J., Lao C.D., Urba W.J. i wsp. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015; 1: 433–440.
35. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. i wsp. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 122–133.
36. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C. i wsp. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2006–2017.
37. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. i wsp. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 23–34.
38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nivolumab+melanoma&Search=Search>. Accessed 23.03.2016.
39. Hu-Lieskovan S., Robert L., Homet Moreno B., Ribas A. Combining targeted therapy with immunotherapy in BRAF-mutant melanoma: promise and challenges. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2248–2254.
40. Ribas A., Hodi F.S., Callahan M., Konto C., Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1365–1366.
41. Puzanov I., Linette G. i wsp. Phase 1 study of the BRAF inhibitor dabrafenib (D) with or without the MEK inhibitor trametinib (T) in combination with ipilimumab (Ipi) for V600E/K mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (MM). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 5s (supl.); abstr. 2511).
42. Spain L., Diem S., Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* 2016; 44: 51–60.
43. Howell M., Lee R., Bowyer S., Fusi A., Lorigan P. Optimal management of immune-related toxicities associated with checkpoint inhibitors in lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 88:117–123.
44. Weber J., Topalian S.L. i wsp. Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (supl.); abstr. 9018).
45. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. i wsp. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1020–1030.