

Paweł Rogala¹, Joanna Stępnia¹, Tomasz Świtaj¹, Ewa Kalinka-Warzocho², Katarzyna Kozak¹, Hanna Koseła-Paterczyk¹, Piotr Rutkowski¹

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Oddział Chemioterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Łodzi

Wyniki leczenia pembrolizumabem chorych na przerzutowego czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszej terapii — doświadczenia dwóch ośrodków

The activity of pembrolizumab in therapy of pretreated metastatic melanomas — two centres' experience

Wstępne wyniki przedstawiono na Kongresie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2016 roku

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rogala P, Stępnia J, Świtaj T et al. The activity of pembrolizumab in therapy of pretreated metastatic melanomas — two centres' experience. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 161–166. DOI: 10.5603/OCP.2016.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Rogala
 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: progala@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Pembrolizumab [przeciwciało monoklonalne przeciwko białku programowanej śmierci 1 (PD-1)] może wywoływać długotrwałe odpowiedzi i wydłużyć czas przeżycia pacjentów chorych na zaawansowanego czerniaka. W pracy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo tego leku, stosowanego u chorych na przerzutowego czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Metody. 54 pacjentów (średnia wieku 57 lat, zakres 18–77) po progresji po wcześniejszym leczeniu choroby przerzutowej (każdy chory otrzymał wcześniej przynajmniej ipilimumab) zostało poddanych terapii pembrolizumabem w zarejestrowanej dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ramach programu rozszerzonego dostępu. Byli oni obserwowani pod kątem czasu wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS), odpowiedzi na leczenie, zdarzeń niepożądanych. Średni czas obserwacji wyniósł 8,5 miesiąca.

Wyniki. Oprócz 6 przypadków chorzy otrzymali pembrolizumab jako co najmniej 3. linię leczenia choroby rozsiaanej. Z wyjątkiem 2 przypadków czerniaka gałki ocznej pacjenci chorowali na czerniaka skóry; u 16 chorych stwierdzono obecność mutacji *BRAF* (30%), u 42 pacjentów stadium zaawansowania określono na M1c (78%), 27 miało wyjściowo zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej — LDH (50%). Korzyść kliniczną z leczenia pembrolizumabem odniosło 50% chorych — odnotowano 1 całkowitą remisję, 7 częściowych i 19 przypadków stabilizacji choroby. Spośród badanych 36 chorych otrzymało co najmniej 4 dawki leku, 13 pozostaje w leczeniu. Mediana OS nie została osiągnięta, szacowany odsetek 1-roczych przeżyć to 48%. Nie zaobserwowano żadnych różnic w OS pomiędzy pacjentami z obecnością mutacji *BRAF* i bez obecności, gorsze przeżycia dotyczyły chorych z podwyższonym wyjściowym stężeniem LDH ($p = 0,009$); nieznacznie gorsze wyniki zanotowano w grupie pacjentów, którzy otrzymali ponad 3 linie leczenia, i w stadium M1c. Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca, szacowany odsetek 1-roczych PFS wyniósł 40%, lepszy wynik obserwowano w grupie pacjentów z prawidłowym stężeniem LDH (7,5 vs. 4,5 miesiąca; $p = 0,02$). Lek był dobrze tolerowany — działania niepożądane pojawiły się u 14 pacjentów (26%), tylko w 3 przypadkach były to działania 3. stopnia (6%): biegunka, cukrzyca, zapalenie płuc.

Wnioski. Potwierdzono aktywność i profil bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego poza badaniami klinicznymi u chorych wcześniej przeleczonych z powodu przerzutowego czerniaka. Leczenie przeciwciałami anti-PD-1 jest preferowaną opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowanego czerniaka.

Słowa kluczowe: pembrolizumab, przeciwciało anti-PD-1

ABSTRACT

Introduction. Pembrolizumab [programmed death 1 (PD-1) checkpoint inhibitor] mediates durable responses and prolongs survival in patients with advanced melanomas. We assessed the efficacy and safety of pembrolizumab in pretreated metastatic melanoma patients outside clinical trials.

Methods. Fifty-four patients (median age 57 years; range 18–77) after progression on previous therapy (at least ipilimumab) in metastatic setting were administered pembrolizumab at a registered dose 2 mg/kg every three weeks and were observed for progression-free survival (PFS), overall survival (OS), responses, and toxicity. Median follow-up time for survivors was 8.5 months.

Results. In all except six cases pembrolizumab was given in at least third line of systemic therapy. All patients (except two patients with ocular melanomas) had cutaneous origin of the primary; 16 were *BRAF*-positive (30%), 42 patients were in M1c stage (78%); and 27 patients had increased initial LDH level (50%). The clinical benefit of pembrolizumab therapy was 50% with one complete remission, seven partial remissions, and 19 stable diseases. Thirty-six patients received more than four doses of the drug; 13 patients still remain on treatment. Median OS was not reached. The estimated one-year OS was 48%. We observed no differences in OS between *BRAF*-positive and *BRAF*-negative cases. Poorer OS was found in patients with initially increased LDH level ($p = 0.04$), and slightly worse results were seen for patients treated with more than three lines of therapy and in M1c stage. Median PFS was 5.6 months, estimated one-year PFS rate was 40%, and better PFS was observed for patients with initially normal LDH (7.5 vs. 4.5 months; $p = 0.02$). The treatment was well tolerated with adverse events (AE) occurring in 14 patients (26%), but in only three cases grade 3 AEs were observed (6%): diarrhoea, diabetes mellitus, pneumonitis.

Conclusions. Pembrolizumab confirmed its activity and safety outside clinical trials in therapy of pretreated metastatic melanomas. Anti-PD-1 inhibitors are the preferred treatment option in advanced melanoma management.

Key words: pembrolizumab, anti-PD-1 inhibitors

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wstęp

Leczenie chorych na czerniaka w stadium rozsiewu jest trudnym wyzwaniem dla onkologa klinicznego. Jeszcze 5 lat temu w Polsce ogólnie dostępna była jedynie chemioterapia, która w tej grupie pacjentów pozwalała na uzyskanie mediany czasu przeżycia wynoszącej 6–9 miesięcy. Do grupy leków, które znacząco zmieniły wyniki leczenia chorych, należą obecnie przeciwciała anti-PD-1 [PD-1 (*programmed death 1*) — białko programowanej śmierci 1] [1]. We wrześniu 2014 roku pierwszy przedstawiciel tej grupy leków — niwolumab — został zarejestrowany przez Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do stosowania u chorych na zaawansowanego czerniaka; w grudniu tego samego roku do podawania w powyższym rozpoznaniu zarejestrowano pembrolizumab. Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała oba leki w lipcu 2015 roku. Daty te mają konkretne przełożenie na długość trwania programu rozszerzonego dostępu (EAP, *expanded access program*) do pembrolizumabu. W Polsce trwał on od marca do lipca 2015 roku — rekrutacja zakończyła się w chwili zarejestrowania leku przez EMA. W ciągu tych niecałych 4 miesięcy włączono do programu kilkudziesięciu chorych; część z nich pozostaje w leczeniu. W niniejszej pracy przedstawiono doświadczenia dwóch ośrodków onkologicznych w zakresie sto-

sowania pembrolizumabu, jednego z dwóch dostępnych przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1.

Metody

W ramach programu rozszerzonego dostępu w Centrum Onkologii — Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie oraz w Szpitalu im. Mikołaja Kopernika w Łodzi od marca 2015 roku leczono łącznie 54 pacjentów (średnia wieku 57 lat; zakres 18–77) — w Warszawie 47, w Łodzi 7. Głównym kryterium włączenia do programu było rozpoznanie nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka, po progresji po leczeniu ipilimumabem. Innymi kryteriami włączenia były: stan sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 lub 1, odpowiednia funkcja wątroby, nerek oraz szpiku kostnego. Kryteriami wyłączenia były między innymi: klinicznie istotne choroby autoimmunologiczne, aktywne zmiany przerzutowe w ośrodkowym układzie nerwowym, wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), typu B (HBV, *hepatitis B virus*), infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Ustalono, że czas udziału w programie będzie wynosił maksymalnie 2 lata.

Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w zarejestrowanej dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Byli obserwowani

pod kątem czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival* — od chwili rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem do czasu progresji, zgonu lub ostatniej obserwacji), przeżycia całkowitego (OS, *overall survival* — od chwili rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem do czasu progresji, zgonu lub ostatniej obserwacji), odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, pierwszej oceny odpowiedzi dokonywano za pomocą tomografii komputerowej po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia), działań niepożądanych. Dane dotyczące tolerancji leczenia przedstawiono zgodnie z czwartą wersją skali oceny toksyczności leczenia *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Do analizy czasu przeżycia użyto metody Kaplana-Meiera oraz testu logarymicznego rang (*log-rank*) dla analiz dwuczynnikowych. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 7.1. Mediana czasu obserwacji wyniosła 8,5 miesiąca.

Wyniki

Charakterystykę chorych leczonych pembrolizumabem przedstawiono w tabeli 1. Spośród tych osób 48 pacjentów otrzymało pembrolizumab jako co najmniej 3. linię leczenia choroby rozsianej (89%). U 6 chorych pembrolizumab stosowano w 2. linii (11%). U 1 pacjentki pembrolizumab podawano w 6. linii leczenia.

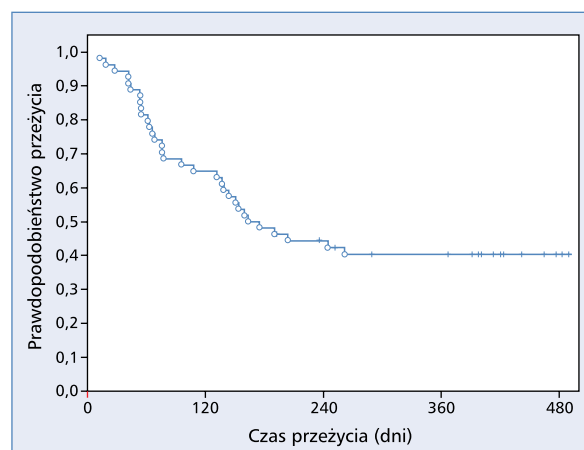
Z wyjątkiem 2 przypadków czerniaka gałki ocznej pacjenci chorowali na czerniaka skóry. U 16 chorych stwierdzano mutację *BRAF* (30%); u 38 nie wykryto mutacji *BRAF* (70%). Pacjentów ze stwierdzoną mutacją *BRAF* poddawano wcześniej leczeniu inhibitorem *BRAF*. Sześciu chorych (11%) było w stadium M1a (przerzuty do skóry, tkanki podskórnej lub pozaregionalnych węzłów chłonnych), 6 (11%) w stadium M1b (przerzuty do płuc), a 42 pacjentów (78%) w stadium M1c [inne lokalizacje przerzutów lub podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)]; u 27 (50%) osób aktywność LDH była zwiększona przy kwalifikacji do leczenia.

Korzyść kliniczną z leczenia pembrolizumabem odniosło 50% chorych — odnotowano 1 całkowitą remisję (CR, *complete response*) (2%), 7 częściowych (PR, *partial response*) (13%) i 19 przypadków stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) (35%) trwających powyżej 4 miesięcy. Pacjent, u którego uzyskano całkowitą remisję, zakończył leczenie w ramach EAP i pozostaje w obserwacji; w ciągu 2 lat leczenia (które rozpoczął poza granicami Polski) otrzymał łącznie 39 dawek pembrolizumabu.

Co najmniej 4 dawki leku otrzymało 36 chorych, 13 pozostaje w leczeniu. Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca, szacowany 1-roczy odsetek PFS 40% (ryc. 1), lepszy wynik PFS obserwowano w grupie pacjentów z prawidłową aktywnością LDH (7,5 vs. 4,5 miesiąca; $p = 0,02$). Mediana OS nie została osiągnięta, szacowany

Tabela 1. Charakterystyka chorych (n = 54)

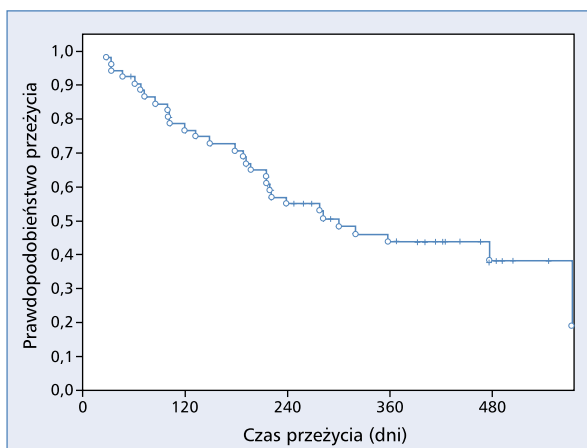
Płeć	
Kobiety	22 (41%)
Mężczyźni	32 (59%)
Wiek	
Średnia	57
Zakres	18–77
Czerniak skóry	52 (96%)
Czerniak gałki ocznej	2 (4%)
Mutacja <i>BRAF</i>	
Obecna	16 (30%)
Brak	38 (70%)
Zaawansowanie choroby	
M1a	6 (11%)
M1b	6 (11%)
M1c	42 (78%)
Stężenie LDH	
Prawidłowe	27 (50%)
Podwyższone	27 (50%)



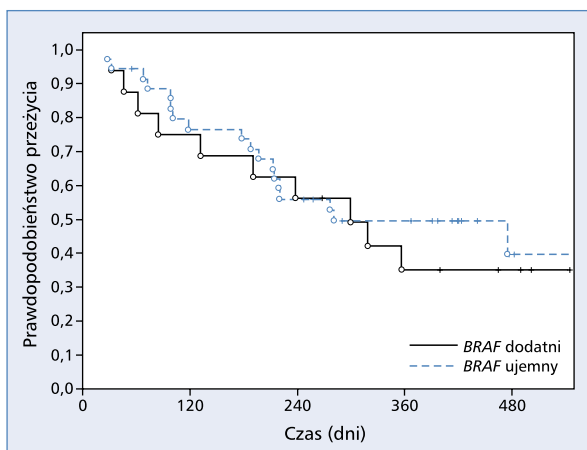
Rycina 1. Przeżycia wolne od progresji choroby

odsetek 1-roczy przeżyć całkowitych to 48% (ryc. 2). Nie zaobserwowano żadnych różnic w OS pomiędzy pacjentami z obecnością mutacji *BRAF* i bez obecności (ryc. 3), gorsze przeżycia dotyczyły chorych ze zwiększoną aktywnością LDH ($p = 0,009$) (ryc. 4); nieznacznie gorsze wyniki zanotowano w grupie pacjentów, którzy otrzymali ponad 3 linie leczenia ($p < 0,05$), i w stadium M1c ($p < 0,05$).

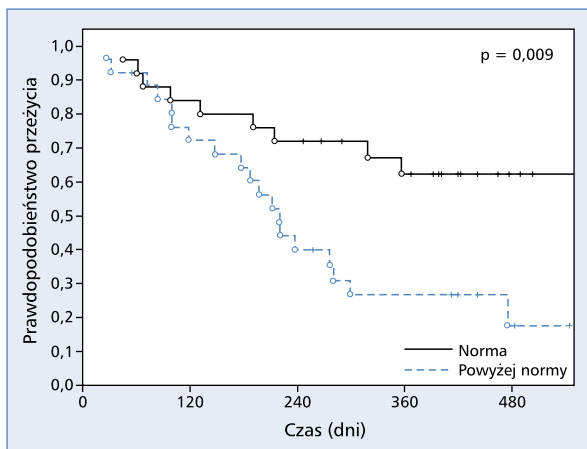
W przypadku 3 chorych w trakcie leczenia pembrolizumabem zdecydowano się na zastosowanie jed-



Rycina 2. Przeżycia całkowite



Rycina 3. Przeżycia całkowite chorych leczonych pembrolizumabem w zależności od statusu mutacji BRAF



Rycina 4. Przeżycia całkowite chorych w zależności od aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) przy rozpoczęciu leczenia pembrolizumabem

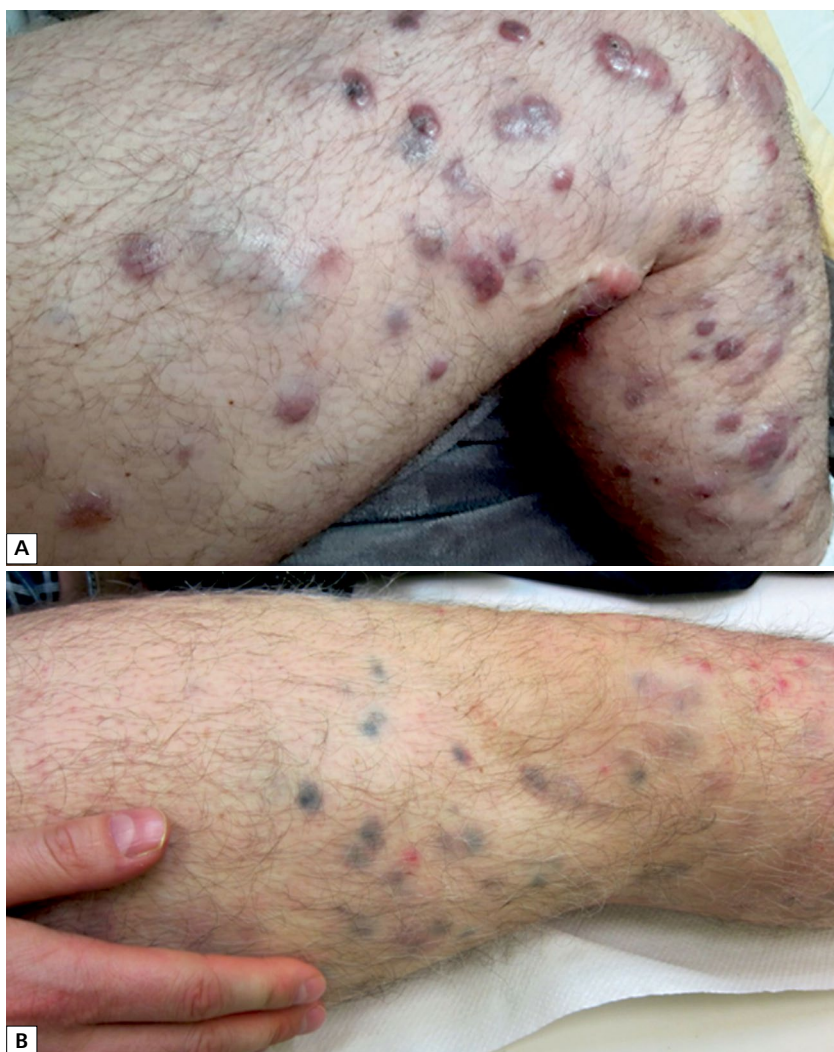
noczasowej radioterapii. U jednego chorego zmianą napromienianą był przerzut do przełyku, drugi pacjent przeżył stereotaktyczną radioterapię na obszar zmiany przerzutowej do mózgu, trzeci — napromienianie zmiany w nadnerczu prawym. Nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem radioterapii i immunoterapii.

Chorych oceniano pod kątem wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności związanych układem immunologicznym. Działania niepożądane związane z pembrolizumabem wystąpiły u 14 chorych (26%). Najczęściej była to biegunka — łącznie u 4 chorych (7%), w tym 2 pacjentów doświadczyło tego działania niepożądanego w stopniu 1., 1 w stopniu 2. i 1 w stopniu 3. Inne działania niepożądane obejmowały: świąd skóry w stopniu 1. według CTCAE wersja 4 — 2 chorych (4%) i w stopniu 2. — 2 chorych (4%); uczucie zmęczenia w stopniu 1. wystąpiło u 3 chorych (6%); bóle kostno-stawowe w stopniu 1. u 2 chorych (4%). Obserwowano również pojedyncze przypadki gorączki, zaburzenia stężenia TSH i hormonów fT3 i fT4, dreszczy, bólów zmian przerzutowych do skóry, wysypki, cukrzycy insulinozależnej oraz zapalenia płuc. Poza cukrzycą i zapaleniem płuc, których nasilenie określono na stopień 3., pozostałe wymienione wystąpiły w stopniu 1. Łącznie działania niepożądane w stopniu 3. dotyczyły 3 chorych (6%). Zapalenie płuc i biegunka w stopniu 3. były powodem zakończenia leczenia pembrolizumabem. Cukrzyca, która wystąpiła u chorego z czerniakiem gałki ocznej, łatwo poddała się terapii insuliną i nie była powodem przerwania leczenia w ramach programu.

Dyskusja

Inhibitory punktu kontrolnego układu immunologicznego PD-1/PD-L1 stanowią trzeci rodzaj współczesnego armamentarium w leczeniu systemowym nowotworów złośliwych poza chemioterapią i leczeniem ukierunkowanym molekularnie. Mają one unikalny mechanizm działania — wzmacniając lub stymulując *de novo* odpowiedź przeciwnowotworową układu odpornościowego w celu eliminacji nowotworu. Dotychczasowe dane dotyczące 2 z tych leków — pembrolizumabu i niwolumabu — wskazują na ich podobną aktywność, znacznie większą niż immunoterapia poprzedniej generacji za pomocą przeciwciał anti-CTLA-4 (gdyż ich wpływ na układ immunologiczny następuje na głębszym efektorowym stadium, z medianą OS w 1. linii przekraczającą 2 lata), co więcej leki te wykazują lepszy profil bezpieczeństwa [2, 3].

W analizowanej grupie u 8 chorych uzyskano odpowiedź na leczenie (1 CR i 7 PR) (ryc. 5). Oceniano ją na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł więc 15% (8/54). Jest to odsetek niższy niż uzyskiwany w badaniach klinicznych. Różnica może mieć związek z procentowo



Rycina 5. Fotografie przedstawiające częściową remisję zmian o charakterze przerzutów czerniaka *in-transit* na kończynie dolnej podczas leczenia pembrolizumabem. A. Przed leczeniem; B. Po 3 miesiącach terapii

dużym udziałem chorych w stadium zaawansowania M1c (78%). Jednocześnie 50% chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii odniosło korzyść kliniczną z leczenia pembrolizumabem, a u około 1/3 z nich była ona długotrwała.

W wielokohortowym badaniu I fazy KEYNOTE-001 w grupie chorych na zaawansowanego czerniaka osiągnięto odsetek odpowiedzi ogółem (ORR, *objective response rate*) u 33% pacjentów. W tym badaniu leczono łącznie 655 chorych z powyższym rozpoznaniem [135 w grupie bez wcześniejszego leczenia ipilimumabem; n = 48 z wcześniejszym leczeniem ipilimumabem) i 520 w grupie randomizowanej (n = 226 bez wcześniejszego leczenia ipilimumabem; n = 294 z wcześniejszym leczeniem ipilimumabem)] [4–7]. Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w różnych schematach: 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 10 mg/kg mc.

co 3 tygodnie lub 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie; leczenie trwało do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji badacza. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była ocena obiektywnych odpowiedzi. Analiza ORR dotyczyła 581 pacjentów z chorobą mierzalną — wśród nich odpowiedź uzyskano u 194 chorych [33% (95% CI 30–37)]; w grupie chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali ipilimumabu ORR był wyższy i wyniósł 45% (95% CI 36–54). Mediana czasu przeżycia w całej populacji wyniosła 23 miesiące (95% CI 20–29); odsetek przeżyć 1-roczytnych wyniósł 66%, a 2-letnich 49%. Analiza podgrup ujawniła lepszy OS u pacjentów nieleczonych wcześniej ipilimumabem, wynoszący 31 miesięcy, z odsetkiem przeżyć 1-roczytnych na poziomie 73% i 2-letnich 60%. U 92 chorych (14%) odnotowano przynajmniej 1 działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4. związane z leczeniem, a u 27 pacjentów

(4%) z powodu takiej toksyczności zakończono leczenie. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. W opisanej w niniejszej pracy grupie chorych u wszystkich pacjentów stosowano wcześniej leczenie ipilimumabem.

W randomizowanym badaniu II fazy KEYNOTE-002 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu po progresji choroby po stosowaniu ipilimumabu; pembrolizumab był porównywany z chemioterapią (schemat do wyboru badacza) [8]. Pacjentom ze stwierdzoną mutacją *BRAF* podawano wcześniej inhibitory *BRAF* lub *MEK* lub ich kombinację. Łącznie 540 pacjentów przydzielono w stosunku 1:1:1 do kohort otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub chemioterapię (paklitaksel i karboplatyna, paklitaksel, karboplatyna, dakarbazyna lub temozolomid). Zaślepienie badania dotyczyło jedynie grup przyjmujących pembrolizumab. U pacjentów z tych kohort uzyskano poprawę w zakresie PFS w porównaniu z osobami stosującymi chemioterapię — w grupie otrzymującej dawkę 2 mg/kg mc. 6-miesięczny PFS wyniósł 34%, a w grupie przyjmującej 10 mg/kg mc. — 38%, w porównaniu z 16% w grupie poddanej chemioterapii. Odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 w grupie stosującej pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. wyniosły: CR 4 (2%), PR 34 (19%), SD 32 (18%), PD 84 (47%); w grupie otrzymującej pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc.: CR 5 (3%), PR 41 (23%), SD 31 (17%), PD 86 (48%); w grupie poddanej chemioterapii: CR 0, PR 8 (4%), SD 33 (18%), PD 111 (62%). Nie zauważono istotnych różnic w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy dawką 2 i 10 mg/kg mc. Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. i 4. wystąpiły u 11% pacjentów w grupie pacjentów przyjmujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc., u 14% w grupie pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. i u 26% w grupie poddanej chemioterapii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w stopniu 3. i 4. u chorych przyjmujących pembrolizumab były: zmęczenie, uogólnione obrzęki, bóle mięśniowe, niedoczynność przysadki, zapalenie jelita grubego, biegunka, utrata apetytu, hiponatremia i zapalenie płuc; w grupie chemioterapii były to: niedokrwistość, zmęczenie, neutropenia, leukopenia.

W badaniu III fazy KEYNOTE-006 wzięło udział 834 pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego czerniaka [9]. Zostali oni losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub ipilimumab (3 mg/kg mc. 4 dawki co 3 tygodnie). Głównymi punktami końcowymi były PFS i OS. Szacowany odsetek 6-miesięcznych PFS wyniósł 47,3% dla grupy stosującej pembrolizumab co 2 tygodnie, 46,4% dla grupy przyjmującej pembrolizumab co 3 tygodnie oraz 26,5% w przypadku stosowania

ipilimumabu [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,58, $p < 0,001$ dla obu schematów z pembrolizumabem w porównaniu z ipilimumabem]. Szacowany odsetek OS 12-miesięcznych wyniósł odpowiednio 74,1%, 68,4% i 58,2% (HR dla pembrolizumabu podawanego co 2 tygodnie 0,63; 95% CI 0,47–0,83; $p = 0,0005$; HR dla pembrolizumabu podawanego co 3 tygodnie 0,69; 95% CI 0,52–0,90; $p = 0,0036$). Odsetki odpowiedzi obiektywnych były wyższe w przypadku pembrolizumabu — w grupie otrzymującej lek co 2 tygodnie ORR wyniósł 33,7%, w grupie przyjmującej pembrolizumab co 3 tygodnie 32,9% w porównaniu z grupa stosującą ipilimumab 11,9%. Mediana PFS wyniosła odpowiednio 5,5 miesiąca, 4,1 miesiąca i 2,8 miesiąca. Planowany czas leczenia pembrolizumabem wynosił 24 miesiące. Korzyść kliniczna z leczenia pembrolizumabem w porównaniu z leczeniem ipilimumabem była niezależna od statusu ekspresji PD-L1 i występowania mutacji *BRAF*. Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3.–5. były częstsze w grupie ipilimumabu (19,9%; w tym 1 zgon) niż w grupach pembrolizumabu (13,3% i 10,1%). W analizowanym materiale nie oceniano ekspresji PD-L1 na komórkach czerniaka, choć w zbiorczym opracowaniu stwierdza się, że ekspresja PD-L1 na preparatach z nowotworu przed leczeniem korelowała z odsetkiem odpowiedzi, PFS i OS; niemniej u pacjentów bez ekspresji PD-L1 również można obserwować długotrwałe odpowiedzi na leczenie [10].

W tabeli 2 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym w badaniach klinicznych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [11]. Informacje dotyczą chorych leczonych w badaniach klinicznych z powodu zaawansowanego czerniaka, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca i zaawansowanego raka głowy i szyi; pembrolizumab stosowano w różnych schematach — 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie oraz 200 mg co 3 tygodnie. Analiza dotyczy 2799 chorych. Większość działań niepożądanych poddawała się leczeniu i ustępowała. W niewielkiej części prowadziły one jednak do zakończenia leczenia pembrolizumabem — w przypadku zapalenia płuc dotyczyło to 36 chorych, zapalenia jelita grubego: 15 chorych, w przypadku innych działań niepożądanych liczby przedstawiają się następująco: zapalenie wątroby: 6 chorych, niedoczynność przysadki: 4 pacjentów, nadczynność tarczycy: 2 chorych, niedoczynność tarczycy: 1 pacjent, zapalenie nerek: 3 pacjentów. Łącznie u 67 pacjentów (2%) zakończono leczenie z powodu działań niepożądanych.

W ośrodku autorów niniejszej pracy leczono 2 chorych na czerniaka gałki ocznej, nie uzyskując odpowiedzi na leczenie. Podobnie w badaniu KEYNOTE-001 u 20 chorych z tym samym rozpoznaniem nie odnotowano żadnej odpowiedzi. Istnieją jednak doniesienia o aktywności pembrolizumabu u chorych na czerniaka gałki

Tabela 2. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym w trakcie leczenia pembrolizumabem (n = 2799, ChPL) (%)

Działanie niepożądane	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.	Razem
Zapalenie płuc	1,3	0,9	0,3	0,1	3,4
Zapalenie jelita grubego	0,4	1,1	< 0,1	0	1,7
Zapalenie wątroby	0,1	0,4	< 0,1	0	0,7
Niedoczynność przysadki	0,2	0,3	< 0,1	0	0,6
Nadczynność tarczycy	0,8	0,1	0	0	3,4
Niedoczynność tarczycy	6,2	0,1	0	0	8,5
Cukrzyca typu 1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0	0,2
Zapalenie nerek	0,1	0,1	< 0,1	0	0,3

ocznej — na konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2015 roku przedstawiono dane dotyczące 8 chorych: u 1 odnotowano całkowitą remisję, u 2 częściową [12].

Wnioski

Potwierdzono aktywność i profil bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego poza badaniami klinicznymi u chorych wcześniej przeleczonych z powodu przerzutowego czerniaka. Leczenie anty PD-1 jest preferowaną opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowanego czerniaka [13, 14].

Podziękowania

Dziękujemy firmie MSD za zapewnienie leku naszym pacjentom.

Potencjalny konflikt interesów

P. Rutkowski otrzymał honoraria za wykłady od Roche, MSD, BMS, Novartis, Pfizer; uczestniczył w *Advisory Board* dla Novartis, Roche, Amgen, MSD i BMS.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. (red.). Nowe terapie w czerniakach. Via Medica, Gdańsk 2016.
2. Mahoney K.M., Freeman G.J., McDermott D.F. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma, Clinical Therapeutics The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. Clinical Therapeutics 2015; 37.
3. Rutkowski P., Ługowska I., Świtaj T. Pembrolizumab. Biblioteka czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej. Via Medica, Gdańsk 2015.
4. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. i wsp. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet 2014; 384: 1109–1117.
5. Hamid O., Robert C., Daud A. i wsp. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 134–144.
6. Patnaik A., Kang S.P., Rasco D. i wsp. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in patients with advanced solid tumors. Clin. Cancer Res. 2015; 21: 4286–4293.
7. Daud A. i wsp. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro;MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. ASCO 2015, streszczenie nr 9005.
8. Ribas A., Puzanov I., Dummer R. i wsp. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015; 16: 908–918.
9. Robert C., Schachter J., Long G.V. i wsp. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 2521–2532.
10. Daud A.I., Wolchok J.D., Robert C. i wsp. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 4102–4109.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda, EMA 2016.
12. Kottschade L.A., McWilliams R.R., Markovic S. i wsp. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. J. Clin. Oncol. 2015; 33 (supl.), abstract 9009.
13. Homet Moreno B., Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. Br. J. Cancer 2015; 112: 1421–1427.
14. Dummer R. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2015; 26 (supl. 5): v126–v132.
15. Melanoma v. 3.2016. NCCN.org.