

**Marek Ziobro**

Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

# Wyniki 5-letnich obserwacji chorych leczonych pembrolizumabem lub ipilimumabem w ramach badania Keynote-006 — ich wpływ na wiedzę i praktykę terapii czerniaka

Results of 5 years follow-up of patients treated with pembrolizumab in clinical trial Keynote-006 and their influence on knowledge and practice of melanoma therapy

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Marek Ziobro  
 Klinika Onkologii Klinicznej  
 Narodowy Instytut Onkologii  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 — Państwowy Instytut Badawczy  
 Oddział w Krakowie  
 e-mail: mz5@wp.pl

**STRESZCZENIE**

Na tegorocznym spotkaniu AACR, które odbyło się na przełomie marca i kwietnia 2019 roku, przedstawiono wyniki 5-letnich obserwacji chorych objętych badaniem III fazy Keynote-006, które porównywało skuteczność pembrolizumabu i ipilimumabu w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Badanie dopuszczało również stosowanie leków w II linii leczenia, o ile nie stosowano wcześniej immunoterapii anty-PD-1 lub anty-CTLA-4. Zaprezentowane wyniki potwierdziły po 5-letniej obserwacji utrzymywanie się znamiennej przewagi pembrolizumabu nad ipilimumabem w zakresie obu ocenianych w badaniu pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS i OS). Po 4 latach obserwacji PFS wynosił 23% u chorych leczonych pembrolizumabem i jedynie 7% u chorych leczonych ipilimumabem. W analogicznych grupach leczonych w I linii progresja nie wystąpiła odpowiednio u 26,9% i 8% pacjentów. Ta wyindukowana pembrolizumabem aktywność systemu immunologicznego pozwoliła na uzyskanie 5-letnich OS u 43,2% pacjentów leczonych w I linii oraz u 38,7% w całej grupie leczonej pembrolizumabem, podczas gdy analogiczne dane dotyczące ipilimumabu wyniosły 33% i 31%. W grupie chorych, którzy ukończyli planowany 2-letni okres leczenia pembrolizumabem bez progresji czerniaka, 74% spośród nich nadal żyje bez progresji nowotworu po kolejnych 2 latach obserwacji. W grupie 13 chorych, u których po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i „wakacjach terapeutycznych” ponownie zastosowano pembrolizumab, u 10 (77%) wykazano korzyść z leczenia w postaci obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji.

**Słowa kluczowe:** pembrolizumab, ipilimumab, inhibitory punktów kontrolnych, długotwale przeżycia

**ABSTRACT**

During annual meeting of American Association for Cancer Research (AACR) in March 2019 updated results of 5-years long observations of patients with metastatic melanoma treated in phase III trial — Keynote-006 (compared pembrolizumab with ipilimumab) was presented. In updated 5-years results significant superiority of pembrolizumab therapy over ipilimumab was confirmed (for both primary end point of study: PFS and OS). After 4-years follow-up period PFS in group treated with pembrolizumab was 23%, and only 7% in ipilimumab treated group. For treatment-naïve patients PFS for pembrolizumab group was 26,9% and consequently 8% for ipilimumab. 5 years overall survival for pembrolizumab arm was 38,7% for all patients and 43,2% for treatment naïve patients. For ipilimumab arm 5 years OS was 31% for all patient, and 33% for treatment naïve patients. Among of patients completed 2 years planned period of pembrolizumab treatment, after next 2 years of follow-up 74% of patients were still without progression. In group of 13 patients who have received pembrolizumab in case of progression

during observation period: in case of 10 (77%) patients have clinical benefit of second course pembrolizumab treatment: partial remission, or stable disease were achieved.

**Key words:** pembrolizumab, ipilimumab, check point inhibitor, long term survival

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

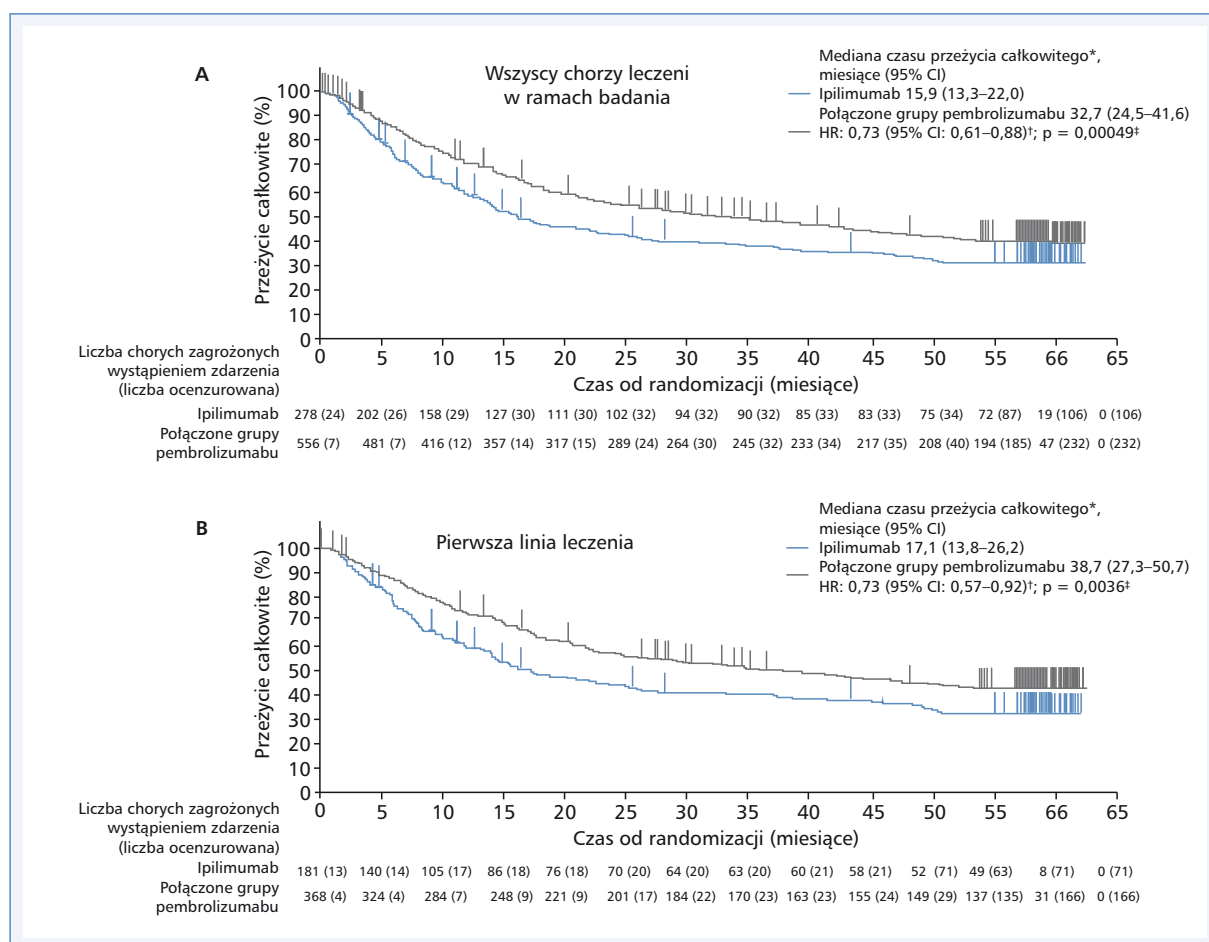
Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6, 2: 121-128

W trakcie tegorocznego spotkania Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Rakiem (AACR, *American Association for Cancer Research*), które odbyło się w Atlancie w dniach od 29 marca do 3 kwietnia, zaprezentowano uaktualnione wyniki 5-letnich obserwacji chorych w ramach badania klinicznego III fazy Keynote-006 [1], w którym u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem porównywano efektywność immunoterapii inhibitorem punktu kontrolnego PD-1 (*programmed-death receptor type 1*) — pembrolizumabem — z efektywnością immunoterapii inhibitorem punktu kontrolnego CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*). Dane te zostały następnie opublikowane w „*The Lancet Oncology*” [2]. Pierwszy na świecie lek z grupy inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego — ipilimumab (zarejestrowany w 2011 r. w leczeniu czerniaka) — był standardem immunoterapii tego nowotworu do roku 2015. Pembrolizumab został zarejestrowany w II linii leczenia zaawansowanego czerniaka w roku 2014 (na podstawie wyników badania I fazy Keynote-001), a po wykazaniu jego istotnie wyższej efektywności w porównaniu z ipilimumabem w badaniu Keynote-006 [3] uzyskał rejestrację w I linii leczenia czerniaka w roku 2015 i od tej pory stał się lekiem standardowo stosowanym w tym wskazaniu (na równi z innym lekiem anti-PD-1 — niwolumabem). Pomimo wyraźnej przewagi preparatów anti-PD-1 nad ipilimumabem, wykazanej w 2-3-letnich obserwacjach w badaniach rejestracyjnych [3, 4], brak było danych o długotrwałych efektach immunoterapii przy użyciu tych leków — wyniki tych obserwacji są publikowane dopiero w ostatnich latach. Od 2015 roku dysponujemy danymi na temat długotrwałej efektywności ipilimumabu (pochodzącymi z badań klinicznych II i III fazy), które potwierdzają długotrwałe przeżycia całkowite (OS, *overall survival*) u około 20-22% chorych otrzymujących ten lek [5]. Podobne dane na temat wieloletniej efektywności leków anti-PD-1 (pembrolizumabu i niwolumabu) pochodzą głównie z 5-letnich obserwacji z badań I fazy [6, 7]. W 2018 roku zaprezentowano wyniki 4-letnich obserwacji z badań rejestracyjnych preparatów anti-PD-1 [8, 9]. Najczęściej przyjmowaną cenzurą czasową długoterminowej efektywności leczenia onkologicznego są 5- lub 10-letnie OS. Omawiane dane prezentujące 5-letnie obserwacje z badania Keynote-006 budzą zainteresowanie, ponieważ dostarczają pierwszych wyników oceniających efektywność preparatu anti-PD-1 w tym horyzoncie czasowym — pochodzących z badania III fazy

z losowym doбором chorych. Rezultaty badań III fazy z randomizacją mają szczególne znaczenie. Zdarzało się, że wyniki badań fazy I czy II (które mogły obejmować populacje podlegające pewnej selekcji w procesie leczenia przy zastosowaniu wcześniejszych terapii) nie znajdowały potwierdzenia w wynikach badań fazy III. Dlatego ważne jest potwierdzenie, czy efektywność danego leku w badaniu III fazy jest porównywalna z wynikami uzyskanymi w fazie I. Dodatkowo, w miarę postępów immunoterapii rośnie zainteresowanie efektywnością immunoterapii mierzoną nie tylko wysokimi odsetkami remisji, ale przede wszystkim wieloletnim czasem utrzymywania się jej efektu — przekładającym się na poprawę wieloletnich przeżyć i stwarzającym części chorych szansę na trwały brak nawrotu czerniaka (wyleczenie).

Keynote-006 to badanie III fazy, do którego włączano pacjentów z zaawansowanym czerniakiem dotychczas nieleczonych lub po I linii terapii (którą nie mogła być immunoterapia anti-CTLA-4 ani anti-PD-1). W populacji objętej badaniem 34% chorych otrzymało wcześniej I linię leczenia (byli to głównie chorzy po leczeniu chemioterapią lub terapią celowaną inhibitorami BRAF — chorzy z mutacją *BRAF* stanowili 35% populacji objętej badaniem). Pacjenci zostali poddani randomizacji do leczenia pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie (maksymalnie do 2 lat terapii) lub ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc., 4 podania co 3 tygodnie. Ze względu na brak różnic w wynikach leczenia i jego działaniach niepożądanych pomiędzy ramionami otrzymującymi pembrolizumab, w pracach prezentujących wieloletnie obserwacje z badania Keynote-006 wyniki dotyczące obu ramion otrzymujących pembrolizumab przedstawiane są łącznie jako dotyczące jednej grupy chorych. Łącznie 556 chorych było leczonych pembrolizumabem, a 278 pacjentów otrzymało ipilimumab. W populacji objętej badaniem przeważała grupa chorych leczonych w I linii (ok. 65%), spośród których leczeni pembrolizumabem stanowili grupę 369 osób. Mediana okresu obserwacji pacjentów pozostałych przy życiu wyniosła 57,7 miesiąca.

Odsetek powikłań zależnych od aktywacji układu immunologicznego (irAE, *immune-related adverse event*) o nasileniu G3/G4 wynosił dla pembrolizumabu 17% (przeważały powikłania endokrynologiczne), a dla ipilimumabu 20% (przeważały zapalenie okrężnicy i biegunka). Łącznie w wyniku zdarzeń niepożądanych w ramieniu z pembrolizumabem zmarło 13 (3%) chorych, a w ramieniu z ipilimumabem 3 (1%) pacjen-



Rycina 1. Badanie Keynote-006 — krzywe całkowitego przeżycia (OS) oszacowane metodą Kaplana–Meyera w całej grupie leczonej (A) oraz w grupie chorych dotychczas nieleczonych (otrzymujących leczenie w I linii) (B) [2]. 95% CI (confidence interval) — 95-procentowy przedział ufności; HR (hazard ratio) — ryzyko względne

tów. Za bezpośrednio związane z leczeniem uznano 1 przypadek zgonu z powodu posocznicy u chorego leczonego pembrolizumabem. Profil toksyczności obu badanych preparatów jest zgodny z dotychczasowymi doniesieniami, chociaż przy dłuższej obserwacji liczba powikłań G3–G5 u chorych leczonych pembrolizumabem, wstępnie raportowana na poziomie 10–13% [3], obecnie zbliżyła się — podobnie jak dla ipilimumabu — do 20% [2]. Krzywe prezentujące OS w badaniu Keynote-006 po 5-letnim okresie obserwacji przedstawiono na rycinie 1.

Dane liczbowe charakteryzujące przeżycia w obu ramionach leczenia zarówno w całej populacji biorącej udział w badaniu, jak i w podgrupie leczonej immunoterapią w I linii leczenia zestawiono w tabeli 1.

W całej grupie chorych leczonych pembrolizumabem 5 lat przeżyło 38,7% pacjentów, a w grupie leczonej ipilimumabem — 31%. W podgrupie chorych leczonych w I linii pembrolizumabem 5 lat przeżyło 43,2% pacjentów, a w analogicznej podgrupie leczo-

nej ipilimumabem — 33%. Przewagę skuteczności pembrolizumabu nad ipilimumabem ilustruje dobrze porównanie median całkowitego przeżycia (32,7 vs. 15,9 miesiąca — dwukrotnie dłuższa mediana przy stosowaniu pembrolizumabu). Natomiast mediany przeżyć dla chorych, u których w badaniu Keynote-006 stosowano immunoterapię w II linii, wynoszą 23,5 miesiąca oraz 13,6 miesiąca dla pacjentów otrzymujących odpowiednio pembrolizumab oraz ipilimumab. Powyższe wyniki potwierdzają utrzymującą po 5-letnich obserwacjach znamienne przewagę pembrolizumabu nad ipilimumabem w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Oczywiście biorąc pod uwagę OS, musimy uwzględnić fakt, że chorzy, u których wystąpiła progresja, byli poddawani kolejnym liniom terapii. Dlatego takie wyniki OS odzwierciewiają cały postęp w leczeniu czerniaka. Dobrze widać to na przykładzie 33% 5-letnich OS u chorych leczonych w I linii ipilimumabem. Jest to wynik o 10% lepszy niż wartości OS uzyskiwane w badaniach dotyczących stosowania ipilimumabu w czerniaku,

Tabela 1. Zestawienie parametrów charakteryzujących przeżycia całkowite w całej populacji biorącej udział w badaniu oraz w podgrupie otrzymującej immunoterapię w I linii leczenia [1, 2]

Przeżycie całkowite	Mediana (95% CI), miesiące	HR (95% CI)	p	24 miesiące (%)	36 miesięcy (%)	48 miesięcy (%)	60 miesięcy (%)
Ipilimumab — wszyscy leczeni w badaniu	15,9 (13,8–26,2)	0,73 (0,61–0,88)	0,00049	42,4	37,8	33,6	31,0
Pembrolizumab — wszyscy leczeni w badaniu	32,7 (24,5–41,6)			55,2	48,1	42,3	38,7
Ipilimumab — pierwsza linia leczenia	17,1 (13,8–26,2)	0,73 (0,57–0,92)	0,00360	44,7	40,8	36,9	33,0
Pembrolizumab — pierwsza linia leczenia	38,7 (27,3–50,7)			58,0	51,1	45,7	43,2

95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne

których okres obserwacji zamykał się przed rejestracją leków anty-PD-1 [5].

Do badania Keynote-006 byli włączani również chorzy z mutacją *BRAF*: 195 (35%) chorych w ramionach z pembrolizumabem oraz 107 (38%) chorych leczonych ipilimumabem. Protokół badania dopuszczał możliwość wcześniejszego leczenia inhibitorami *BRAF* i/lub *MEK* i leczenie takie otrzymało 95 chorych leczonych następnie pembrolizumabem oraz 56 chorych leczonych ipilimumabem — a zatem terapię celowaną otrzymało 151/302 (50%) pacjentów z mutacją *BRAF*. Wyniki uzyskane w grupie chorych z mutacją *BRAF* stanowią interesujący materiał do trwającej dyskusji nad sekwencją leczenia w tej grupie pacjentów. O ile chorzy z mutacją *BRAF* leczeni immunoterapią w II linii uzyskali mediany OS 20,4 miesiąca dla pembrolizumabu oraz 11,9 miesiąca dla ipilimumabu, to w grupie chorych leczonych w I linii (w większości grupa dobrze rokująca, z aktywnością dehydrogenazy mleczkowej w normie) mediany OS dla pembrolizumabu nie osiągnięto, a dla ipilimumabu wyniosła ona 26,2 miesiąca. Dane te stanowią poparcie dla tezy o wyższej efektywności leczenia w przypadku wcześniejszego włączenia immunoterapii. Wyniki z badania Keynote-006 są spójne z uzyskanymi w badaniu Keynote-001 w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w I linii — 41% 5-letnich OS [6]. Zestawiając rezultaty obu powyższych badań, możemy stwierdzić że stosowanie pembrolizumabu w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka pozwala uzyskać 5-letnie OS na poziomie 41–44%.

O ile na OS mają wpływ również kolejne linie terapii, to drugi pierwszorzędowy punkt badania Keynote-006 — czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) — dostarcza „czystych” wyników charakteryzujących efektywność pembrolizumabu czy ipilimumabu, bez uwzględnienia efektu kolejnych

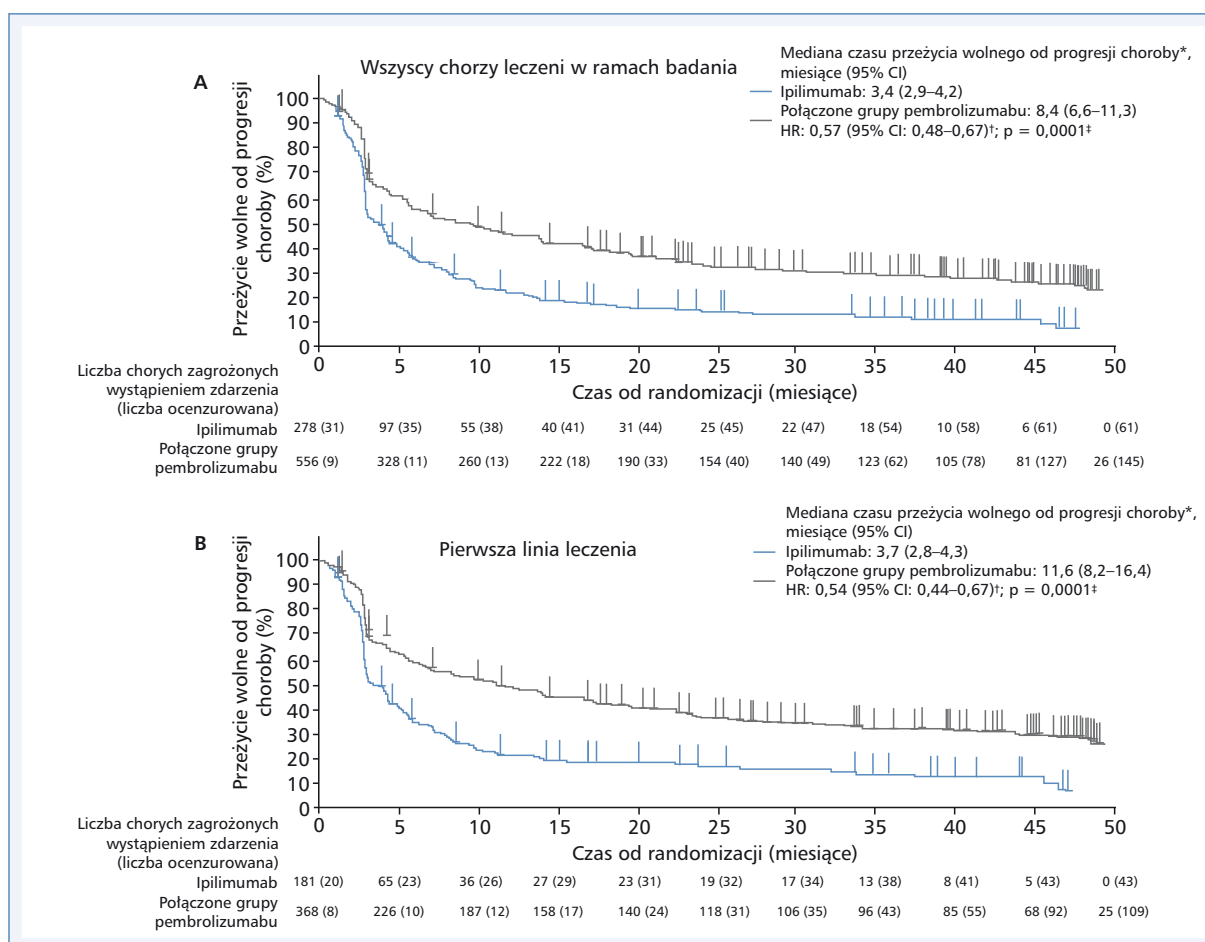
linii leczenia. Wyniki 4-letnich obserwacji w zakresie PFS zaprezentowano na rycinie 2.

W tabeli 2 zestawiono liczbowe parametry charakteryzujące mediany PFS oraz odsetki PFS w kolejnych latach w obu ramionach leczenia.

Osiągnięte przy stosowaniu pembrolizumabu 23% 4-letnich PFS w całej grupie chorych objętej badaniem oraz 26,9% w 368-osobowej grupie chorych dotychczas nieleczonych to bardzo dobre wyniki, szczególnie w kontekście 7–8% 4-letniego PFS u pacjentów, którzy otrzymali ipilimumab. Również porównanie median PFS: 8,4 miesiąca dla pembrolizumabu vs. 3,4 miesiąca dla ipilimumabu (a w grupie dotychczas nieleczonych odpowiednio 11,6 miesiąca vs. 3,7 miesiąca) wykazuje 2–3-krotne wydłużenie PFS dla pembrolizumabu w stosunku do ipilimumabu. Korresponduje to również z raportowanymi w ramach badania CheckMate 067 [8] 31% 4-letnich PFS chorych leczonych w I linii niwolumabem oraz 9% 4-letnich PFS dla ipilimumabu. Podsumowując, obserwacje 4-letnie PFS w badaniu Keynote-006 wykazują 2–3-krotnie wyższą efektywność pembrolizumabu w porównaniu z ipilimumabem, a stosując pembrolizumab w I linii leczenia, możemy liczyć na 4-letnie przeżycie wolne od progresji u około 26% chorych. Dla porównania, 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% [10].

Obserwując krzywe przedstawiające PFS, widzimy ich coraz bardziej poziomy przebieg, nie osiągnęły one jednak jeszcze pełnego *plateau*. Zjawisko to dotyczy chorych leczonych zarówno pembrolizumabem, jak i ipilimumabem.

Analizując dane liczbowe dotyczące PFS, można zaobserwować utrzymujący się w kolejnych latach obserwacji kilkuprocentowy odsetek progresji. Odsetki PFS w całej grupie leczonej pembrolizumabem wynoszą



Rycina 2. Badanie Keynote-006 — krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oszacowane metodą Kaplana–Meyera u wszystkich pacjentów leczonych oraz w grupie leczonej w I linii leczenia [2]. 95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne

Tabela 2. Zestawienie parametrów charakteryzujących przeżycia wolne od progresji w całej populacji chorych biorącej udział w badaniu Keynote-006 oraz w podgrupach leczonych w obu ramionach leczenia [1, 2]

Przeżycie wolne od progresji choroby	Mediana (95% CI), miesiące	HR (95% CI)	p	24 miesiące (%)	36 miesięcy (%)	48 miesięcy (%)
Ipilimumab — wszyscy leczeni w badaniu	3,4 (2,9–4,2)	0,57 (0,48–0,67)	0,00000	14,0	11,7	7,3
Pembrolizumab — wszyscy leczeni w badaniu	8,4 (6,6–11,3)			32,7	28,8	23,0
Ipilimumab — pierwsza linia leczenia	3,7 (2,8–4,3)	0,54 (0,44–0,67)	0,00000	17,5	14,5	8,0
Pembrolizumab — pierwsza linia leczenia	11,6 (8,2–16,4)			37,3	33,1	26,9

95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne

w 2., 3. i 4. roku obserwacji odpowiednio: 32,7%, 28,8% i 23%. Analogiczne zjawisko można zaobserwować w badaniu I fazy Keynote-001, w którym u chorych leczonych pembrolizumabem w I linii leczenia zaawansowanego

czerniaka po 4 latach zaobserwowano 35% PFS, a po 5 latach — 29% PFS [6]. Podobne obserwacje można poczynić również w odniesieniu do pacjentów z badania Keynote-006 leczonych ipilimumabem — odsetki PFS

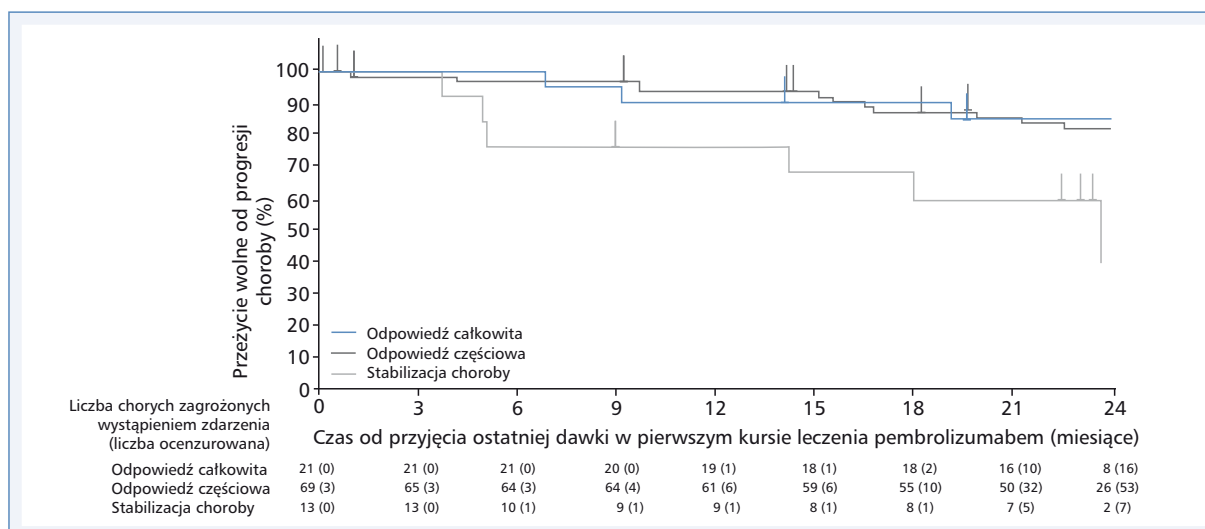
wynoszą w 2., 3. i 4. roku obserwacji odpowiednio 14,0%, 11,7%, 7,3%. Jest to obserwacja zaskakująca w świetle dotychczasowych doniesień o utrzymujących się trwałych efektach leczenia ipilimumabem i obserwowanym *plateau* na krzywych przeżycia powyżej 36 miesięcy od leczenia [5]. To przeżycie 3 lat miało prognozować u zdecydowanej większości chorych dalsze wieloletnie przeżycie bez progresji. Takie wnioski dotyczyły głównie OS dla ipilimumabu [5], jak również OS dla niwolumabu w badaniu I fazy [7]. Tymczasem w badaniu Keynote-006 stwierdzono, że po 3 latach nadal co roku kilka procent chorych doświadcza progresji. Większość cytowanych powyżej obserwacji trwałych efektów immunoterapii dotyczy OS. Można próbować to tłumaczyć tym, że w pewnej grupie chorych mimo wystąpienia progresji przebieg nowotworu przez wiele lat nie prowadzi do zgonu, na przykład odpowiadają na ponowne zastosowanie (*re-challenge*) danej immunoterapii lub na kolejne rzuty leczenia. Innym możliwym wyjaśnieniem tego zjawiska jest konstrukcja protokołu badania Keynote-006, zakładająca przerwanie leczenia pembrolizumabem (przy braku progresji) po 2 latach leczenia. Protokół badania Keynote-006 oprócz planowanego 2-letniego okresu leczenia umożliwiał również możliwość wcześniejszego zakończenia immunoterapii — po 6 miesiącach — pod warunkiem osiągnięcia całkowitej remisji (CR, *complete remission*) i następnie otrzymania dwóch dodatkowych dawek immunoterapii. Keynote-006 to pierwsze duże badanie oceniające skuteczność immunoterapii czerniaka preparatem anty-PD-1 (w tym wypadku pembrolizumabem) nie do progresji, a przez określony czas lub do momentu wcześniejszego — po uzyskaniu CR. Obecnie, ze względu na uciążliwość, jaką stanowi dla chorego kontynuacja terapii do progresji, oraz ze względów ekonomicznych, coraz częściej w badaniach stosuje się leczenie przez zdefiniowany z góry okres. Jeżeli w trakcie tego okresu nie występuje progresja nowotworu, kończy się daną terapię, a ewentualny powrót do leczenia rozważa się w przypadku pojawienia się symptomów progresji. Większość badań klinicznych z immunoterapią anty-PD-1/PD-L1 jest obecnie konstruowana w sposób zakładający określony (zwykle 2-letni) czas leczenia. Do badań klinicznych, które wcześniej zakładały leczenie do progresji lub osiągnięcia granic tolerancji, wprowadzane są też poprawki ograniczające okres leczenia. Istnieją dane pochodzące z badania dotyczącego terapii niedrobnokomórkowego raka płuca, w którym stosowano różne schematy leczenia niwolumabem, wskazujące na mniejszą skuteczność terapii anty-PD-1 stosowanej przez określony czas w stosunku do chemioterapii ciągłej [12]. Według obserwacji z tej analizy w grupie pacjentów, u których przerwano terapię po roku, PFS po roku od zakończenia leczenia wynosi 40%, a u pacjentów leczonych w sposób ciągły — 65%. Jeżeli więc uwzględnimy fakt zakończenia leczenia pembrolizumabem po 2 latach

i jedynie obserwację chorych w ciągu kolejnych 2 lat, można by się spodziewać wyraźnego wzrostu częstości przypadków progresji czerniaka. Tymczasem przebieg krzywych przeżycia w badaniu Keynote-006 nie wykazuje takiego zjawiska, co sugeruje trwały efekt immunoterapii u większości chorych, mimo odstawienia leczenia.

Jednym z podstawowych parametrów pozwalających prognozować dalszy przebieg choroby jest jakość odpowiedzi na dotychczas zastosowane leczenie. O ile (zgodnie z protokołem badania) odpowiedzi w pierwszym kursie immunoterapii były oceniane według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1, to w okresie dalszej obserwacji w i ewentualnym drugim kursie leczenia zastosowano immunologiczne kryteria odpowiedzi (irRC) w ocenie badacza. Stanowi to pewną niedogodność w interpretacji wyników, ale z drugiej strony jest niewątpliwie krokiem we właściwym kierunku, ponieważ kryteria RECIST nie były projektowane do badań z immunoterapią (dlatego powstały kryteria oceny immunologicznej, takie jak irRC, irRECIST czy iRECIST). Krzywe obrazujące PFS w całej grupie 103 chorych, którzy zakończyli 2-letnie leczenie pembrolizumabem w zależności od osiągniętej odpowiedzi według irRC przedstawiono na rycinie 3.

Dane liczbowe przedstawiające PFS w zależności od odpowiedzi na leczenie według irRC zestawiono w tabeli 3.

Po 2 latach obserwacji spośród 103 chorych po zakończeniu pełnego 2-letniego okresu leczenia pembrolizumabem 74% chorych nadal nie doświadczyło progresji nowotworu, a 2- i 3-letnie OS od zakończenia leczenia w tej grupie wynoszą odpowiednio 95,9% i 93,8%. Obserwując wyniki leczenia w podgrupach w zależności od jakości uzyskanej odpowiedzi, możemy stwierdzić, że grupę zwiększonego ryzyka progresji stanowią pacjenci, którzy uzyskali jedynie stabilizację choroby. Grupy chorych, którzy uzyskali częściową lub całkowitą remisję, cechują się niewielkim ryzykiem progresji (< 20%), a w grupie z CR pacjenci leczeni pembrolizumabem przez 2 lata mają wyniki porównywalne niż leczeni krócej. Można stąd wnioskować, że jakość odpowiedzi, będąca efektem skutecznej stymulacji układu immunologicznego, jest wartościowym kryterium prognostycznym. Pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję, można leczyć krócej, natomiast u pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby, prawdopodobnie lepszą taktyką byłoby leczenie do progresji, tym bardziej że w grupie leczonej do 2 lat odsetek chorych ze stabilizacją jest niski (13%) i tacy pacjenci są silniej zmotywowani do ciągłej terapii. O długotrwałym efekcie stymulacji systemu immunologicznego przez pembrolizumab świadczy grupa 8 pacjentów, u których już w trakcie obserwacji po zakończeniu leczenia doszło do całkowitej remisji, mimo że zakończyli leczenie jedynie z częściową remisją nowotworu.



**Rycina 3.** Przeżycia wolne od progresji choroby od momentu przerwania leczenia pembrolizumabem u chorych, którzy ukończyli 2-letnie leczenie (n = 103), z podziałem według najlepszej odpowiedzi ogółem w pierwszym kursie leczenia u chorych, którzy ukończyli 2-letnią terapię pembrolizumabem [2]

**Tabela 3.** Odsetki chorych przeżywających 4 lata bez progresji choroby w zależności od jakości odpowiedzi na leczenie według immunologicznych kryteriów oceny odpowiedzi (irRC) [2]

Populacja	PFS 24 miesiące po zakończeniu terapii
Cała populacja, która ukończyła 2 lata terapii (n = 103; 100%)	74%
CR (n = 21; 20%)	85,4%
PR (n = 69; 67%)	82,3%
SD (n = 13; 13%)	39,9%
Grupa z CR, która zakończyła leczenie po 6 miesiącach, ale nie ukończyła pełnych 2 lat terapii (n = 23)	86,4%

PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji choroby; CR (*complete remission*) — odpowiedź całkowita; PR (*partial remission*) — odpowiedź częściowa; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby

Spośród 103 chorych, którzy ukończyli 2-letnie leczenie pembrolizumabem, 27 (26%) chorych doświadczyli progresji; spośród nich 15 osób zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu klinicznym. Pozostałych 12 pacjentów oraz 1 chory z progresją po wcześniejszym zakończeniu leczenia z powodu całkowitej remisji skorzystało z możliwości ponownego włączenia pembrolizumabu. W drugim kursie lek był podawany w stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie. W tej 13-osobowej grupie chorych ponownie leczonych u 3 pacjentów zaobserwowano całkowitą remisję czerniaka (u 2 osób leczenie wspomagano resekcjami zmian), 4 doświadczyło częściowej remisji, u 3 wystąpiła stabilizacja choroby, a u 1 stwierdzono progresję. U 2 chorych ocena efektu leczenia nie była jeszcze możliwa. Korzyść z ponownego zastosowania pembrolizumabu w tej grupie stwierdzono u 10 z 13 (77%) pacjentów. Tolerancja drugiego kursu leczenia była dobra, nie stwierdzono powikłań o nasileniu G3/G4.

## Podsumowanie

Uaktualnione obserwacje chorych z badania Keynote-006 potwierdziły utrzymującą się po 5-letniej obserwacji przewagę efektywności pembrolizumabu nad ipilimumabem w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem, mierzoną zarówno OS, jak i PFS. Pięcioletnie OS w całej grupie leczonej pembrolizumabem wyniosły 38,7%, a u pacjentów leczonych w I linii — 43,2%. Spośród pacjentów, którzy bez progresji czerniaka ukończyli planowany 2-letni okres leczenia pembrolizumabem, po kolejnych 2 latach obserwacji 74% nadal żyje bez progresji nowotworu. W grupie 13 chorych, u których po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i „wakacjach terapeutycznych” ponownie zastosowano pembrolizumab, u 10 (77%) wykazano korzyść z leczenia w postaci obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby.

## Piśmiennictwo

1. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. 5-Year survival and other long-term outcomes from the KEYNOTE-006 study of pembrolizumab for ipilimumab-naïve advanced melanoma. AACR annual meeting 2019, abstract CT188.
2. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9): 1239–1251, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2), indexed in Pubmed: [31345627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345627/).
3. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532, doi: [10.1056/NEJMoa1503093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093), indexed in Pubmed: [25891173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891173/).
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23–34.
5. Schadendorf D, Hodi F, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33(17): 1889–1894, doi: [10.1200/jco.2014.56.2736](https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.2736).
6. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019; 30(4): 582–588, doi: [10.1093/annonc/mdz011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011).
7. Hodi F, Kluger H, Sznoł M, et al. Abstract CT001: Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. *Clinical Trials.* 2016, doi: [10.1158/1538-7445.am2016-ct001](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2016-ct001).
8. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. 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; 19(11): 1480–1492, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9), indexed in Pubmed: [30361170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361170/).
9. Long G, Schachter J, Ribas A, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15\_suppl): 9503, doi: [10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.9503](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9503).
10. Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-Term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol.* 2018; 36(7): 667–673, doi: [10.1200/JCO.2017.74.1025](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1025), indexed in Pubmed: [28991513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28991513/).
11. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1345–1356.
12. Spigel DR, McLeod M, Hussein MA, et al. Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl\_5), doi: [10.1093/annonc/mdx380.002](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx380.002).