

**Bożena Cybulska-Stopa¹, Marcin Ziętek^{2,3}, Grażyna Kamińska-Winciorek⁴,
 Anna M. Czarnecka^{5,6}, Karolina Piejko¹, Łukasz Galus^{7,8}, Barbara Ziółkowska⁹,
 Stanisław Kieszko¹⁰, Natasza Kempa-Kamińska², Jacek Calik², Tomasz Kubiawski¹⁰,
 Rafał Suwiński⁹, Jacek Mackiewicz^{7,11}, Piotr Rutkowski⁵**

¹Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

²Oddział Chirurgii Onkologicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

³Katedra Onkologii, Zakład Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴Zespół ds. Raka i Czerniaka Skóry, Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

⁵Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁶Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

⁷Katedra Onkologii, Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁸Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

⁹II Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

¹⁰Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie

¹¹Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Porównanie pośrednie wyników leczenia chorych na zaawansowane/przerzutowe czerniaki za pomocą niwolumabu lub pembrolizumabu — analiza wieloośrodkowa

Indirect comparison of treating patients with advanced/metastatic melanoma with nivolumab or pembrolizumab — multicenter analysis

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Cybulska-Stopa B, Ziętek M, Kamińska-Winciorek G, et al. Indirect comparison of treating patients with advanced/metastatic melanoma with nivolumab or pembrolizumab — multicenter analysis. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0037.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy,
 Oddział w Krakowie
 ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
 Tel.: +48 12 63 48 260
 e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Rozwój nowej klasy leków — inhibitorów punktów kontrolnych — zmienił rokowanie u chorych na nowotwory. Szczególną klasę leków stanowią przeciwciała przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki typu 1/ligandowi programowanej śmierci komórki typu 1 (niwolumab i pembrolizumab). Nie ma jednak badań z losowym doбором chorych, które porównywałyby bezpośrednio niwolumab i pembrolizumab. Ze względu na rozwój immunoterapii i wiele nowych rejestracji dla anty-PD-1 wskazane jest określenie, czy istnieją różnice w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w stosowaniu niwolumabu i pembrolizumabu.

Materiał i metoda. Do badania włączono 499 chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka, leczonych w latach 2016–2019 w pięciu referencyjnych ośrodkach onkologicznych w Polsce (Kraków, Gliwice, Lublin, Poznań, Wrocław). Kryterium włączenia do badania było leczenie w pierwszej linii za pomocą przeciwciała anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab).

Wyniki. Mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w całej badanej grupie wyniosły odpowiednio 19,9 i 7,9 miesiąca. Estymowane mediany OS i PFS wyniosły dla niwolumabu i pembrolizumabu odpowiednio 20,1 i 18,1 miesiąca oraz 8,5 i 6,0 miesięcy. Nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy w zakresie median OS i PFS w grupach chorych otrzymujących niwolumab i pembrolizumab [odpowiednio $p = 0,6291$ (HR = 1,06; CI 95% 0,8–1,4) i $p = 0,0956$ (HR = 1,20; CI 95% 0,97–1,48)]. Odsetek

działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym (irAEs) w stopniu G3 i/lub G4 był podobny w grupach leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem (odpowiednio 5,8 i 5,2%).

Wnioski. Nie znaleziono różnic w zakresie OS, PFS oraz wskaźników obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) pomiędzy terapią niwolumabem a pembrolizumabem u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego/rozlanego czerniaka. Nie wykazano różnic w zakresie częstości irAEs w stopniu G3 lub G4. Wybór leczenia określonym preparatem powinien się opierać na preferencjach chorego oraz klinicysty.

Słowa kluczowe: czerniak, immunoterapia, terapia anty-PD-1, pembrolizumab, niwolumab

ABSTRACT

Introduction. The development of a new class of drug — checkpoint inhibitors has changed the prognosis of cancer patients. A particular class of drugs are antibodies against the programmed cell death type 1 receptor/ligand of the programmed cell death type 1 receptor (nivolumab and pembrolizumab). There are, however, no trials with random selection of the patients which directly compare nivolumab and pembrolizumab. Because of the development of immunotherapy and many new drugs registered as anti-PD-1 it is important to determine whether there are differences in respect to effectiveness and safety in using nivolumab and pembrolizumab.

Material and method. 499 patients with non-resectable or metastatic melanoma treated in the years 2016–2019 in five oncological reference centers in Poland (Cracow, Gliwice, Lublin, Poznań, Wrocław) were included in the analysis. The criterion for inclusion in the analysis was first line treatment with anti-PD-1 (nivolumab or pembrolizumab).

Results. Median OS and PFS in the whole analyzed group were 19.9 and 7.9 months, respectively. Estimated median OS and PFS were 20.1 and 18.1 months and 8.5 and 6.0 months for nivolumab and pembrolizumab, respectively. No statistically significant difference was observed in median OS and PFS in the group of patients receiving nivolumab and pembrolizumab (respectively $p = 0.6291$ [HR = 1.06; CI 95% 0.8–1.4] and $p = 0.0956$ [HR = 1.20; CI 95% 0.97–1.48]). The percentage of grade G3 or/and G4 irAEs was similar in both groups treated with nivolumab or pembrolizumab, 5.8 and 5.2%, respectively.

Conclusions. No differences in the range of OS, PFS and ORR was observed between therapy with nivolumab and pembrolizumab in previously untreated patients with advanced/metastatic melanoma. No differences were found in the frequency of irAEs of grade G3 or G4. The treatment with a specific preparation should be based on the preferences of the patient and the clinician.

Key words: melanoma, immunotherapy, anti-PD-1 therapy, pembrolizumab, nivolumab

Wprowadzenie

W ostatnich latach leczenie chorych z rozpoznaniem czerniaka uległo ogromnej zmianie dzięki rozwojowi nowej klasy leków: przeciwciał przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki typu 1/ligandowi programowanej śmierci komórki typu 1 (anty-PD-1/anty-PD-L1, *anti programmed death receptor-1/ligand-1*). Mechanizm działania przeciwciał anty-PD-1, do których należą niwolumab i pembrolizumab, polega na wiązaniu się leku z receptorem PD-1 i blokowaniu interakcji z ligandami PD-L1 i PD-L2, co z kolei aktywuje limfocyty T do odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom nowotworowym [1–3]. Niwolumab ma budowę ludzkiego przeciwciała monoklonalnego IgG4 o okresie półtrwania około 26 dni i wykazuje swoistość wobec receptora PD-1 [2]. Pembrolizumab natomiast to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG4 o okresie półtrwania około 27 dni [3]. Kolejną różnicę stanowi dawkowanie obu leków. Niwolumab jest obecnie stosowany w stałej dawce 240 mg co 2 tygodnie

lub 480 mg co 4 tygodnie, pembrolizumab jest podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni [4]. Porównanie wyników badań z randomizacją (niebezpośrednie) u chorych na czerniaki leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem wskazuje na podobną skuteczność obu tych leków. Niemniej jednak u chorych na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC, *non-small-cell lung carcinoma*) wykazano różnice w zakresie skuteczności niwolumabu i pembrolizumabu w zależności od ekspresji PD-L1 [5, 6], co może sugerować pewne różnice w działaniu obu leków. Nie ma jednak badań z losowym doбором chorych, które porównywałyby bezpośrednio niwolumab i pembrolizumab. Ze względu na rozwój immunoterapii i wiele nowych rejestracji dla anty-PD-1 wskazane jest określenie, czy istnieją różnice w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w stosowaniu niwolumabu i pembrolizumabu.

Według wiedzy autorów jest to pierwsza i największa analiza porównująca skuteczność i toksyczność niwolumabu i pembrolizumabu w codziennej praktyce.

Materiał i metoda

Do badania włączono 499 chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka, leczonych w latach 2016–2019 w pięciu referencyjnych ośrodkach onkologicznych w Polsce (Kraków, Gliwice, Lublin, Poznań, Wrocław). Kryterium włączenia do badania stanowiło leczenie w pierwszej linii za pomocą przeciwciał anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab). Wszyscy chorzy byli leczeni zgodnie z wytycznymi programu lekowego: terapia czerniaka skóry lub błon śluzowych. Szczegółowy opis jest dostępny w języku polskim pod adresem <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> [7]. Wszyscy chorzy otrzymywali niwolumab lub pembrolizumab dożylnie, w dawkach zgodnych z obowiązującą charakterystyką produktu leczniczego oraz wytycznymi programu lekowego. U wszystkich analizowanych chorych zebrano dane dotyczące wieku, płci, lokalizacji zmiany pierwotnej, stopnia zaawansowania choroby wg TNM (*tumor, node, metastasis*) (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*, 8. edycja), lokalizacji i liczby zmian przerzutowych, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), stopnia sprawności w skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) oraz rodzaju terapii stosowanej w pierwszej i drugiej linii leczenia. Informacje dotyczące stopnia zaawansowania choroby, lokalizacji i liczby zmian przerzutowych, aktywności LDH i stopnia sprawności wg ECOG [8] zebrano w momencie rozpoczęcia leczenia systemowego pierwszej linii. Nie zbierano danych o ekspresji PD-L1 z uwagi na brak dostępu do tego rodzaju oznaczeń. Wszyscy chorzy byli leczeni do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii, zgonu lub wycofania zgody na leczenie. Pierwszą ocenę radiologiczną przeprowadzono po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii anti-PD-1, a następnie u chorych wykonywano oceny radiologiczne co 3 miesiące, zgodnie z wymogami programu lekowego. Ocenę odpowiedzi na leczenie określono wg kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1 [9], stosownie do wymogów Narodowego Programu Leczenia Czerniaka [7]. Zebrano również dane dotyczące bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna obejmowała porównanie terapii niwolumabem i pembrolizumabem. Punkty końcowe obejmowały porównanie median czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz ocenę wskaźników obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*) i kontroli choroby (DCR, *disease control rate*), zdefiniowanych przez kryteria oceny odpowiedzi RECIST 1.1. Wartości PFS lub OS obliczono od początku terapii niwolumabem bądź pem-

brolizumabem do progresji choroby wg RECIST, zgonu albo ostatniego udokumentowanego kontaktu. Metodę Kaplana–Meiera zastosowano do oszacowania PFS i OS przy 95-procentowym przedziale ufności (CI, *confidence interval*), a krzywe przeżycia analizowano za pomocą analizy log-rank. Do określenia w modelu wielowymiarowym znaczenia wpływu zmiennych prognostycznych na PFS i OS w momencie rozpoczęcia terapii anti-PD-1 zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa. Różnice uznano za statystycznie istotne, jeśli wartości p wynosiły $< 0,05$. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania STATISTICA 12.

Wyniki

Ogólna charakterystyka badanej grupy

W grupie 499 chorych poddanych terapii anti-PD-1 niwolumab otrzymało 308 (62%) osób, a pembrolizumab — 191 (38%). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie ogólnej charakterystyki pomiędzy chorymi otrzymującymi niwolumab i pembrolizumab. W grupie otrzymującej pembrolizumab było nieznacznie więcej chorych z przerzutami do mózgowia (19 vs. 17%) i podwyższoną aktywnością LDH (44 vs. 38%) Dokładną charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki leczenia w zależności od zastosowanej terapii

Estymowane mediany OS i PFS w całej badanej grupie wyniosły odpowiednio 19,9 i 7,9 miesiąca. Estymowana mediana OS wyniosła dla niwolumabu i pembrolizumabu odpowiednio 20,1 i 18,1 miesiąca. Nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy w zakresie mediany OS w grupach chorych otrzymujących niwolumab i pembrolizumab [$p = 0,6291$; hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 1,06; 95% CI 0,8–1,4] (ryc. 1). Natomiast estymowana mediana PFS wyniosła dla niwolumabu i pembrolizumabu odpowiednio 8,5 i 6,0 miesięcy i również w zakresie mediany PFS nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy w grupach chorych otrzymujących niwolumab i pembrolizumab ($p = 0,0956$; HR = 1,20; 95% CI 0,97–1,48) (ryc. 2). Przeżycia 1-, 2- i 3-letnie były podobne w obu grupach. Nie odnotowano też różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie. Dokładne dane dotyczące wyników leczenia przedstawiono w tabeli 2.

Działania niepożądane

Nieco większy odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z układem immunologicznym (irAEs, *immune-related adverse events*) odnotowano w grupie chorych otrzymujących niwolumab (25 vs. 21,6%). Nato-

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

| Zmienna | Kategoria | Niwolumab n = 308 | Pembrolizumab n = 191 | p |
|---------------------------------------|------------------|----------------------|--------------------------|------|
| Wiek (lata) | Mediana (zakres) | 66 (23–93) | 68 (27–92) | |
| | < 65. rż. | 132 (43%) | 76 (40%) | 0,5 |
| Płeć | Mężczyźni | 184 (60%) | 111 (58%) | 0,72 |
| | Kobiety | 124 (40%) | 80 (42%) | |
| Mutacja BRAF | Brak | 244 (80%) | 156 (83%) | 0,34 |
| | Obecna | 61 (20%) | 31 (17%) | |
| Lokalizacja guza pierwotnego | Skóra | 272 (89%) | 175 (92%) | 0,34 |
| | Błona śluzowa | 20 (7%) | 10 (5%) | |
| | Nieznana | 13 (4%) | 5 (3%) | |
| ECOG | 0 | 117 (38%) | 77 (40%) | 0,57 |
| | 1 | 188 (61%) | 111 (58%) | |
| | 2 | 3 (1%) | 2 (2%) | |
| Aktywność LDH | Normalna | 189 (62%) | 108 (56%) | 0,43 |
| | Powyżej normy | 118 (38%) | 82 (44%) | |
| Przerzuty do mózgowia | Nie | 257 (83%) | 155 (81%) | 0,51 |
| | Tak | 51 (17%) | 36 (19%) | |
| Stopień wg TNM (AJCC, 8. ed.) | III | 22 (7%) | 6 (3%) | 0,25 |
| | M1a | 62 (20%) | 33 (17%) | |
| | M1b | 65 (21%) | 38 (20%) | |
| | M1c | 108 (35%) | 78 (41%) | |
| | M1d | 51 (17%) | 36 (19%) | |
| Ilość lokalizacji zmian przerzutowych | < 2 | 85 (28%) | 49 (26%) | 0,63 |
| | ≥ 2 | 223 (72%) | 142 (74%) | |

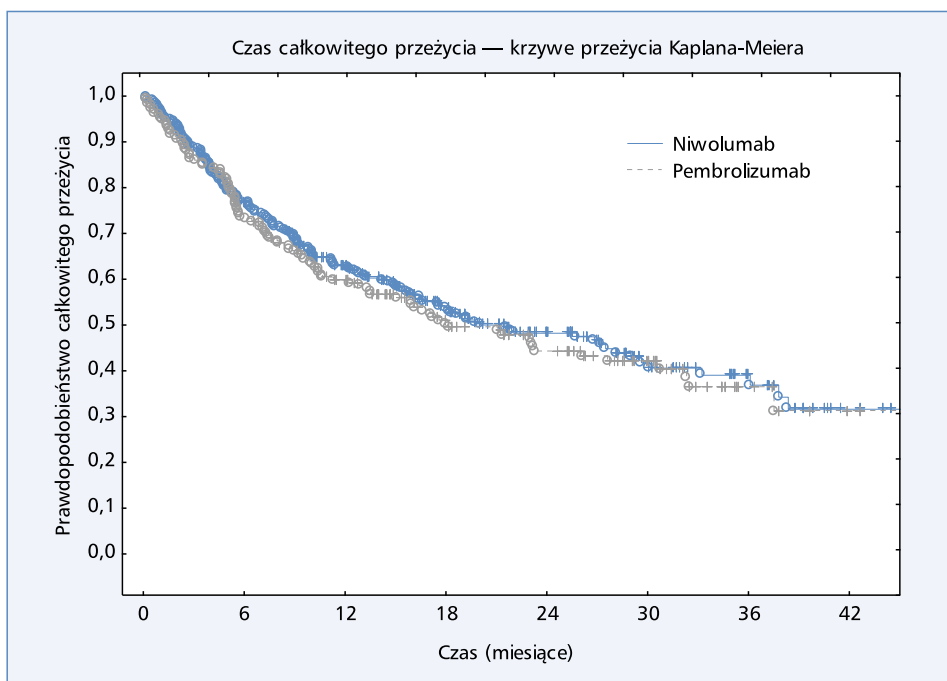
AJCC — American Joint Committee on Cancer; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa; TNM — tumor, node, metastasis

miast odsetek irAEs w stopniu G3 i/lub G4 był podobny w obu grupach i wynosił odpowiednio 5,8 i 5,2%. W grupie otrzymującej pembrolizumab częściej występowały powikłania skórne, hematologiczne i nerkowe. Natomiast w grupie z niwolumabem częściej dochodziło do powikłań wątrobowych, płucnych oraz neurologicznych. Powikłania endokrynologiczne dotyczące czynności tarczycy były różne w obu grupach chorych. W grupie otrzymującej niwolumab częściej występowała nadczynność tarczycy, z tym że w 60% (12 chorych) przypadków nadczynność przeszła w niedoczynność tarczycy. W grupie otrzymującej pembrolizumab zanotowano 1 ciężkie (G3) powikłanie związane z podaniem leku. W żadnej z grup nie stwierdzono zgonu związanego z irAEs. Dokładne zestawienie irAEs zawarto w tabeli 3.

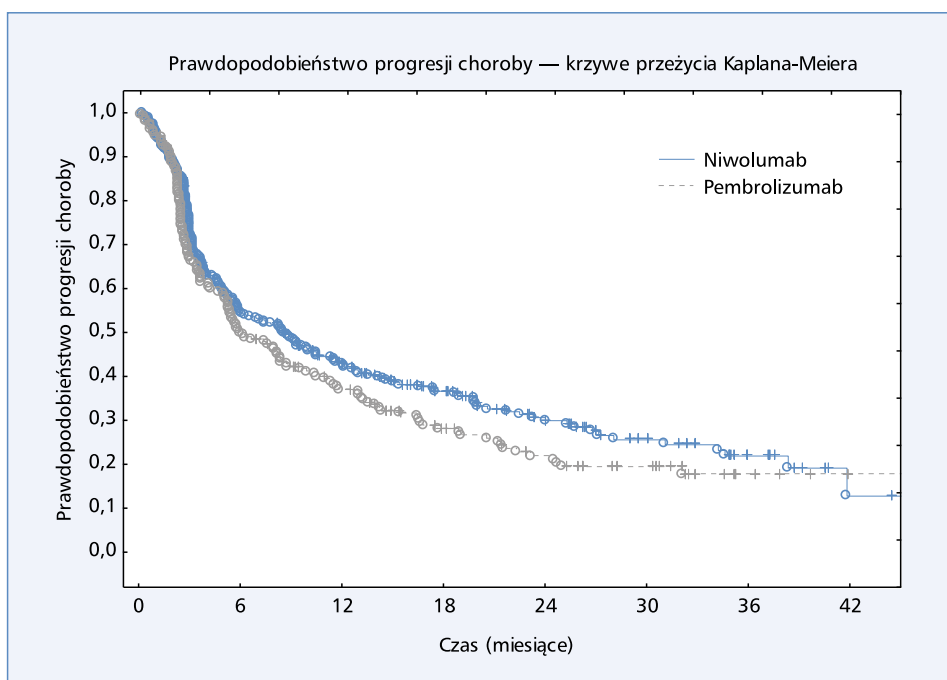
Dyskusja

W prezentowanej retrospektywnej analizie, obejmującej wyniki leczenia w codziennej praktyce lekarskiej

(*real world data*), nie wykazano różnic w zakresie OS i PFS, jak również w odpowiedziach na leczenie pomiędzy terapią niwolumabem i pembrolizumabem. Również w badaniu Mosera i wsp., w którym porównano wyniki leczenia w codziennej praktyce lekarskiej 486 chorych leczonych pembrolizumabem i 402 leczonych niwolumabem, nie wykazano różnic w zakresie OS pomiędzy niwolumabem i pembrolizumabem [10]. Mediana OS w całej badanej grupie wyniosła 19,9 miesiąca i była zbliżona do mediany OS w badaniu Mosera i wsp. (22,6 miesiąca) [10]. Mediany OS w obu badaniach są krótsze niż w badaniach klinicznych dla niwolumabu i pembrolizumabu (odpowiednio 37,5 i 32,7 miesiąca) [11–14]. Wynika to najpewniej z faktu, że w badaniu autorów u blisko 20% chorych obecne były przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, co jest znanym złym czynnikiem rokowniczym. W badaniu Checkmate-066 pacjenci z przerzutami do mózgu stanowili tylko 3,6%, a w badaniu Keynote-006 — 9% [11–14]. Należy też zauważyć, że kryteria włączenia do programów lekowych wymagają wykonania dodatkowych badań u cho-



Rycina 1. Czas przeżycia całkowitego w zależności od zastosowanego leku anty-PD-1



Rycina 2. Czas do progresji choroby w zależności od zastosowanego leku anty-PD-1

rych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, co znacznie opóźnia rozpoczęcie leczenia anty-PD-1.

W niniejszym badaniu dokonano również oceny PFS i odpowiedzi na leczenie, czego nie wykonali — ze względu na brak danych — Moser i wsp. Mediana PFS

oraz liczba odpowiedzi były zbliżone do tych prezentowanych w badaniach klinicznych dotyczących niwolumabu (Checkmate-066) i pembrolizumabu (Keynote-006), w których wyniosły odpowiednio: mediana PFS 5,1 i 8,4 miesiąca, a liczba ORR 40 i 33–34% [11, 12].

Tabela 2. Skuteczność terapii w zależności od zastosowanego leku

| Zmienna | | Niwolumab | Pembrolizumab |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------|---------------|
| | | n = 308 | n = 191 |
| Mediana OS (miesiące) | | 20,1 | 18,1 |
| Estymowany czas przeżycia całkowitego | 1 rok OS | 62% | 59% |
| | 2 lata OS | 48% | 44% |
| | 3 lata OS | 36% | 36% |
| Mediana PFS (miesiące) | | 8,5 | 6,0 |
| Odpowiedź na leczenie | CR | 6% | 5% |
| | PR | 27% | 31% |
| | SD | 30% | 27% |
| | PD | 37% | 37% |
| | ORR (CR + PR) | 33% | 36% |
| | DCR (CR + PR + SD) | 63% | 63% |
| Czas trwania terapii | Mediana (zakres) miesięcy | 6,3 (0,1–41) | 5,1 (0,1–43) |
| irAEs | Pacjenci z irAEs | 77 (25%) | 41 (21,5%) |
| Kolejna linia leczenia | Wszystkie | 111 (36%) | 75 (39%) |
| | Immunoterapia | 80 (72%) | 58 (77%) |
| | Leczenie celowane | 19 (17%) | 12 (16%) |
| | Chemioterapie | 11 (10%) | 5 (7%) |
| | Inne | 1 (1%) | 0 |

OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PD (*progression disease*) — progresja choroby; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; DCR (*disease control rate*) — odsetek kontroli choroby; irAEs (*immune related adverse events*) — działania niepożądane związane z układem immunologicznym

Tabela 3. Powikłania immunologiczne podczas terapii anty-PD-1

| irAEs | Niwolumab, n = 308 | | Pembrolizumab, n = 191 | |
|---|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| | Wszystkie stopnie, n (%) | G3 lub G4, n (%) | Wszystkie stopnie, n (%) | G3 lub G4, n (%) |
| Pacjenci z irAEs | 77 (25%) | | 41 (21,5%) | |
| Wszystkie irAEs | 121 (39%) | 18 (5,8%) | 63 (33%) | 10 (5,2%) |
| Zmiany skórne (wysypka) | 8 (2,6%) | 1 (0,3%) | 10 (5,2%) | 2 (1%) |
| Bielactwo | 3 (1%) | 0 | 3 (1,6%) | 0 |
| Biegunka/zapalenie jelita | 8 (2,6%) | 3 (1%) | 4 (2,1%) | 1 (0,5%) |
| Zapalenie wątroby lub podwyższone ALT/ASPAT | 29 (9,4%) | 9 (3%) | 10 (5,2%) | 2 (1%) |
| Niedoczynność tarczycy | 24 (7,8%) | 0 | 16 (8,4%) | 0 |
| Nadczynność tarczycy | 21 (6,8%) | 0 | 1 (0,5%) | 0 |
| Zapalenie/niedoczynność przysadki mózgowej | 1 (0,3%) | 0 | 0 | 0 |
| Zapalenie płuc | 8 (2,6%) | 1 (0,3%) | 1 (0,5%) | 0 |
| Zaburzenia neurologiczne/neuropatia | 1 (0,3%) | 1 (0,3%) | 0 | 0 |
| Zaburzenia hematologiczne (neutropenia, anemia) | 0 | 0 | 5 (2,6%) | 3 (1,6%) |
| Zaburzenia kardiologiczne | 2 (0,6%) | 0 | 1 (0,5%) | 0 |
| Zaburzenia stawowe/mięśniowe | 3 (1%) | 0 | 2 (1%) | 0 |
| Zapalenie nerek | 2 (0,6%) | 0 | 3 (1,6%) | 0 |
| Inne | 11 (3,6%) | 4 (1,3%) | 7 (3,7%) | 2 (1%) |

irAEs (*immune related adverse events*) — działania niepożądane związane z układem immunologicznym; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa

Jednym z ważniejszych aspektów przedstawionego badania jest analiza toksyczności immunologicznych terapii niwolumabem i pembrolizumabem. Całkowita liczba irAEs okazała się mniejsza niż w badaniach klinicznych, co może wynikać z retrospektywnego charakteru prezentowanych wyników i braku raportowania irAEs w codziennej praktyce, szczególnie w stopniu 1. Należy również zwrócić uwagę, że w niniejszym badaniu odnotowano nieco mniej powikłań w stopniu G3 i G4 niż w badaniach klinicznych. Nie stwierdzono również zgonów związanych z irAEs. Może to się wiązać z coraz powszechniejszym stosowaniem anty-PD-1 w praktyce klinicznej i dzięki temu lepszym radzeniem sobie z toksycznościami immunologicznymi (tzw. krzywa uczenia się). Natomiast w grupach z niwolumabem i pembrolizumabem liczba irAEs w stopniu G3 i G4 była podobna. Niemniej jednak należy zauważyć, że niwolumab i pembrolizumab mają nieco inny profil toksyczności, co jest szczególnie zauważalne w przypadku toksyczności endokrynologicznych związanych z tarczycą. Nie jest jasne, dlaczego w grupie niwolumabu częściej dochodziło do nadczynności tarczycy, która w większości przypadków przechodziła w niedoczynność. Możliwe, że wiąże się to z liczebnością obu badanych grup (grupa niwolumabu była znacznie liczniejsza). Wymaga to z pewnością dalszych obserwacji i badań.

Wnioski

Nie znaleziono różnic w zakresie OS, PFS oraz ORR pomiędzy terapią niwolumabem a pembrolizumabem u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego/rozszianego czerniaka. Nie wykazano różnic w zakresie częstości irAEs w stopniu G3 i/lub G4. Wybór leczenia określonym preparatem powinien się opierać na preferencjach chorego oraz klinicysty.

Konflikt interesów

PR — honoraria od firm BMS, MSD, Novartis, Amgen, Pierre Fabre, Sanofi, Merck i Blueprint Medicines za wykłady i członkostwo w Komitecie Doradczym w zakresie nieobejmującym tematyki poruszanej w tym badaniu. JM — granty i wynagrodzenie za konsultacje

od firm BMS, MSD. Wynagrodzenie i honoraria: AMC, TK, JC — od firm Bristol-Myers Squibb, Novartis, Roche, Merck; BCS — od firm BMS, Novartis, Roche, Pierre Fabre, MSD; RS — od firm BMS, MSD, Astellas Pharma; JM — od firm BMS, GlaxoSmithKline, Roche, MSD, Novartis, Pierre Fabre.

Piśmiennictwo

1. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2(9): 846–856, doi: [10.1158/2326-6066.CIR-14-0040](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0040), indexed in Pubmed: [24872026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872026/).
2. Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as programmed death-1 (PD-1) inhibitor for targeted immunotherapy in tumor. *J Cancer.* 2017; 8(3): 410–416, doi: [10.7150/jca.17144](https://doi.org/10.7150/jca.17144), indexed in Pubmed: [28261342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28261342/).
3. Longoria TC, Tewari KS. Evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of pembrolizumab in the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12(10): 1247–1253, doi: [10.1080/17425255.2016.1216976](https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1216976), indexed in Pubmed: [27485741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27485741/).
4. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16(4): 163–182, doi: [10.5603/OCP.2020.0021](https://doi.org/10.5603/OCP.2020.0021).
5. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10183): 1819–1830, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7), indexed in Pubmed: [30955977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/).
6. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(25): 2415–2426, doi: [10.1056/NEJMoa1613493](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493), indexed in Pubmed: [28636851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636851/).
7. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> (last access: 26th Jun 2020).
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2): 228–247, doi: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026), indexed in Pubmed: [19097774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/).
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0) published: May 28, 2009 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health, National Cancer Institute.
10. Moser JC, Wei G, Colonna SV, et al. Comparative-effectiveness of pembrolizumab vs. nivolumab for patients with metastatic melanoma. *Acta Oncol.* 2020; 59(4): 434–437, doi: [10.1080/0284186X.2020.1712473](https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1712473), indexed in Pubmed: [31920132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31920132/).
11. 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/).
12. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320–330, doi: [10.1056/NEJMoa1412082](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082), indexed in Pubmed: [25399552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399552/).
13. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(2): 187–194, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.4514](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4514), indexed in Pubmed: [30422243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422243/).
14. Robert C, Schachter J, Long G, et al. Abstract CT188: 5-year survival and other long-term outcomes from KEYNOTE-006 study of pembrolizumab (pembro) for ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma. *Clinical Trials* (13 Supplement). 2019, doi: [10.1158/1538-7445.am2019-ct188](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2019-ct188).