

A melanoma PD1-gátló immunterápiás kezelése – gyakorlati megfontolások*

PD-1 Inhibitor Immune Therapy of Melanoma – Practical Considerations

HOLLÓ PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma immunológiai hátterének megismerése révén megnyílt az út az áttétes melanoma immunológiai szerekel való célzott kezelésére. Ezen szerekek közül a PD-1 gátlók jelentik ma a leghatásosabb kezelési módot. Ugyan számos beteg áll már kezelés alatt, a kezelésre legalkalmasabb betegek kiválasztását számos új adat és az egyre gyarapodó tapasztalatok befolyásolják. A szerző a PD-1 gátló kezelés hatásosságával kapcsolatos főbb klinikai vizsgálati adatok mellett a PD-1 gátló kezelésbe való beválasztás szempontjait és a kezelés hatásosságára vonatkozó prognosztikai faktorokat elemzi.

Kulcsszavak:
melanoma – immuntherápia –
PD-1 gátlás

SUMMARY

Recent new knowledges about immunological background of melanoma established the possibility of targeted immunotherapies. Between them PD-1 inhibitors are the most effective drugs nowadays. However a lot of patients are already on such treatment, new experiences can influence patient's selection for these treatment. Author reports the most important efficacy data of clinical trials and discusses aspects of patient's selection and prognostic factors of such treatment.

Key words:
melanoma – immunotherapy –
PD-1 inhibitors

A melanoma immunogenitása régóta ismert tény, melyet már korábban is számos kezelési mód próbált meg kihasználni. Közülük az Interferon-alfa kezelés terjedt el leginkább, melyet adjuváns kezelésként magas rizikójú primer melanoma, illetve reszekált áttétes melanomás betegeknél mind a mai napig alkalmazunk. Az immunkezelés egy új korszakát nyitották a célzott immunterápiák, melyeknek számos lehetséges támadáspontja ismert. A T-sejtek aktivitását szabályozó pontok tumor által megzavart működésének helyreállítása révén hatnak az ún. „checkpoint inhibitorok” (immun ellenőrzőpont gátlók): az immunválasz visszakapcsolásával a tumor ellenes védekezés újra indul. A mindennapos klinikai gyakorlatba először a CTLA-4 gátló (cytotoxicus T-lymphocytá antigén-4) ipilimumab került be. Ezt követte a PD-1 (prog-

rammed death-1, programozott sejthalál-1) receptor gátló szerekek megjelenése. Ez utóbbiak a PD-1 receptorokon hatnak, a PD-L1 (PD-ligand 1) kapcsolódásának gátlása révén a T-sejt apoptosist célzottan kikapcsolják. Ez végső soron a tumor ellenes immun reakció felerősödését eredményezi. Melanoma kezelésére két ilyen támadásponton ható gyógyszer került ez ideig törzskönyvezésre, a nivolumab és a pembrolizumab. A szerekekkel kapcsolatos első adatok a pivotális klinikai vizsgálatokból ismertek, de számos új adat jelenik meg a mindennapos alkalmazás során összegyűlt tapasztalatokról is. A klinikai gyakorlat szempontjából talán a legnagyobb jelentőségűek azok az ismeretek, melyek a kezelés sikerességének prognosztizálásában segítenek, lehetővé téve a kezelésre legalkalmasabb betegek kiválasztását.

* Szponzorált közlemény

Levelező szerző: Holló Péter dr.
e-mail: hollo.peter@med.semmelweis-univ.hu

A PD-1 gátlók hatásosságára vonatkozó ismeretek

A nivolumab fázis III-as pivotális vizsgálatában (CheckMate 066) korábban kezeletlen III-IV stádiumú melanómás betegeken dakarbazinnal hasonlították a hatásosságot [1]. A vizsgálatba olyan betegek kerültek bevonásra, akik irrezekábilis, korábban nem kezelt, III-as vagy IV-es stádiumú melanómában szenvedtek, és akiknél BRAF mutáció nem volt igazolható.

További beválasztási kritériumként a vizsgálatba bevont betegek 18 év felettek voltak, ECOG státuszuk 0 vagy 1 lehetett, továbbá rendelkeztek daganatmintával a PD-L1 státusz meghatározásához. Feltételként szerepelt még az is, hogy a betegnek ne legyen tüneteket mutató agyi metasztázisa illetve kizárták az uvea melanómában szenvedő betegeket, továbbá azokat is, akiknek a kórtörténetében súlyos autoimmun betegség szerepelt. A korábbi adjuváns kezelés nem volt kizáró ok. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt.

Az egy éves teljes túlélési arány a nivolumab csoportban 72,9% (95% CI, 65,5–78,9), a dakarbazin csoportban 42,1% (95% CI, 33,0–50,9) volt (HR, hazard ratio, kockázati arány 0,42; 99,79% CI, 0,25 to 0,73; $p < 0,001$) [1].

A medián progressziómentes túlélés (PFS) a nivolumab csoportban 5,4 hónap, a dakarbazin csoportban 2,2 hónap volt (HR 0,43; 95% CI, 0,34–0,56; $p < 0,001$). Az objektív válaszarány a nivolumab csoportban 40,0% (95% CI, 33,3–47,0), a dakarbazin csoportban 13,9%-nak (95% CI, 9,5–19,4) bizonyult (OR, odds ratio, esélyhányados 4,06; $p < 0,001$).

A nivolumab mind a teljes túlélés (OS), mind a progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében szignifikáns előnyt mutatott a dakarbazin kezeléssel szemben a vizsgált betegcsoportban.

Egy másik, randomizált, kontrollcsoportos, nyílt, fázis III-as klinikai vizsgálatban (CheckMate 037) olyan 18 év feletti betegek kerültek bevonásra, akik nem reszekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvednek, és ipilimumab, vagy BRAF V600 mutációt hordozó betegek esetén ipilimumab és BRAF inhibitor kezelés után progrediált a betegségük. A többi beválasztási feltétel megegyezett a korábban említett CheckMate 066 vizsgálatával. A betegek egyik csoportja 3 mg/ttkg nivolumabot kapott iv infúzióban, a betegek másik csoportja pedig a vizsgáló által választott kemoterápiás kezelésben részesült (dakarbazin vagy paklitaxel és karboplatin kombinációja). Az elsődleges végpont az OS illetve OR arány meghatározása volt [2].

Objektív válasz 38 (31,7%, 95% CI 23,5–40,8) betegnél volt megfigyelhető a 120 nivolumab kezelést, és 5 (10,6%, 3,5–23,1) a 47 kemoterápiát kapó beteg között. Az analízis időpontjában 33, a 38 (87%) objektív választ adó betegből állt nivolumab kezelés alatt. A medián PFS 4,7 hónap (95% CI 2,3–6,5) volt a nivolumab kezelési csoportban és 4,2 hónap (2,1–6,3) a kemoterápiát kapó csoportban (HR 0,82; 99,99% CI 0,32–2,05). A 6 hónapos PFS arány 48% (95% CI 38–56) volt a nivolumab csoportban és 34% (18–51) a kemoterápiát kapó betegek csoportjában. A nivolumab kezelés mellett a betegek nagyobb arányban érik el az objektív választ, és a kezelés mellett ritkábban lép fel mellékhatás, a vizsgált betegcsoportnál.

Egy további fázis III-as klinikai vizsgálatban (CheckMate 067) az önmagában alkalmazott ipilimumab és nivolumab kezelést hasonlították össze az ipilimumab kombinációban alkalmazott nivolumab terápiával, metasztatikus melanómában szenvedő betegeknél [3, 4].

A bevont betegcsoport az igazoltan nem reszekálható, stage III vagy IV-es stádiumú melanómás betegek azon csoportja, akik nem kaptak kezelést az előrehaladott betegségükre. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek tünetes agyi metasztázisa, ocularis melanómája illetve autoimmun betegsége volt.

A betegeket 3 vizsgálati csoportba randomizálták. Az egyik csoport 3 mg/ttkg nivolumab kezelést kapott 2 hetente plusz ipilimumabra hasonlító placebo, a másik csoport 3 mg/ttkg ipilimumab kezelésben részesült 3 hetente összesen 4 dózisban, plusz nivolumabra hasonlító placebo kapott, a harmadik csoport pedig 4 dózis ipilimumab kezelést kapott 3mg/ttkg dózisban 3 hetente, plusz ezen idő alatt 1 mg/ttkg nivolumabot 3 hetente, majd folytatva a nivolumabot 3mg/ttkg dózisban 2 hetente.

A medián PFS 11,5 hónap (95% CI, 8,9–16,7) volt a nivolumabbal kombinált ipilimumab csoportban, 2,9 hónap (95% CI, 2,8–3,4) az ipilimumab csoportban (HR 0,42; 99,5% CI, 0,31–0,57; $p < 0,001$), és 6,9 hónap (95% CI, 4,3–9,5) a nivolumab terápiás karon (HR vs ipilimumab, 0,57; 99,5% CI, 0,43–0,76; $p < 0,001$).

A PD-1 ligand (PD-L1) pozitív ($\geq 5\%$) betegeknél a PFS még nem érte el a medián értéket a nivolumabbal kombinált ipilimumab kezelési karon, ugyanakkor 22,0 hónap (8,9–NR) a nivolumab és 3,9 (2,8–4,2) az ipilimumab csoportban (HR vs nivolumab 95% CI 0,87 (0,54–1,41)), de a PD-L1-negatív ($< 5\%$) csoportban a PFS hosszabb volt a kombinációs kezelés mellett mint a nivolumab monoterápia esetében (11,1 hónap [95% CI, 8,0–22,2] vs. 5,3 hónap [95% CI, 2,8–7,1]).

A kezeléssel összefüggésben jelentkező grade 3-as vagy 4-es mellékhatások 16,3%-ban fordultak elő a nivolumab csoportban, 55,0%-ban a kombinációs csoportban és 27,3%-ban azoknál a betegeknél, akik ipilimumab kezelésben részesültek.

A korábban nem kezelt, metasztatikus melanómában szenvedő betegeknél a nivolumab monoterápia illetve a nivolumab kombinációban az ipilimumabbal szignifikánsan hosszabb PFS-t mutatott, mint az ipilimumab monoterápia.

A PD-L1 negatív daganatok esetében a kombináció hatásosabbnak bizonyult a nivolumab monoterápiához képest [3].

A pembrolizumab fázis II vizsgálatában (Keynote 002) a vizsgáló döntése szerinti kemoterápiával hasonlították össze a hatásosságot [5]. A vizsgálatba olyan 18 év feletti betegek kerültek bevonásra, akik szövettanilag vagy citológiaiilag igazolt, irrezekábilis III vagy IV stádiumú melanómában szenvednek, amely helyi kezelésre nem volt alkalmas. Korábbi ipilimumab, BRAF gátló vagy MEK inhibitor kezelés vagy kombináció megengedett, az ECOG státusz 0 vagy 1 volt. Nem volt beválasztható az a beteg, akinek tünetet mutató agyi metasztázisa vagy carcinomatosus meningitise volt, illetve az, aki aktív autoimmun betegségben szenved, továbbá a szisztémás kezelésben részesülő fertőző betegek, az ismert HIV, hepatitis B vírus vagy hepatitis C vírus fer-

tőztek sem, illetve azok, akiknél a korábbi ipilimumab kezelés alatt grade 4-es mellékhatások vagy 12 hétnél tovább fennálló grade 3 mellékhatások jelentkeztek. A korábban anti-PD-1 vagy anti-PD-L1 kezelés sem volt megengedett.

A pembrolizumabot kapó betegek két karra kerülhettek, egyik karon 2 mg/ttkg, a másikon 10 mg/ttkg dózist alkalmazva.

A 6-hónapos PFS ráta 34% (95% CI 27–41) volt a pembrolizumab 2 mg/ttkg csoportban, 38% (31–45) a 10 mg/ttkg csoportban, és 16% (10–22) volt a kemoterápiás csoportban. Egy post-hoc analízisben a PFS átlagosan 5,4 hónap (95% CI 4,7–6,0) volt a pembrolizumab 2 mg/kg karon, 5,8 hónap a (5,1–6,4) pembrolizumab 10 mg/kg karon, és 3,6 hónap (3,2–4,1) a kemoterápiás kezelési csoportban.

A pembrolizumab másik, [6, 7] fázis III-as vizsgálatába (Keynote 006) szövettanilag igazolt, nem rezekábilis, stage III vagy IV-es melanómában szenvedő betegeket választottak be, akik maximum 1 megelőző szisztémás kezelésben részesültek az előrehaladott betegségükre. A betegek két csoportja 10 mg/ttkg pembrolizumab kezelésben részesült 2 vagy 3 hetente, a 3. csoport pedig 3mg/ttkg ipilimumab kezelést kapott 3 hetente, összesen 4 dózisban. A bevont betegek 65,8%-a első vonalbeli kezelésként kapta a vizsgálati készítményeket.

A 6 hónapos PFS ráta 47,3% volt a pembrolizumab 2 hetente, 46,4% a pembrolizumab 3 hetente, és 26,5% az ipilimumab csoportban. Medián PFS sorrendben 5,5 hónap (95% CI 3,4–6,9), 4,1 hónap (95% CI 2,9–6,9) és 2,8 hónap (95% CI 2,8–2,9) voltak. [HR 0.58 (p<0.001), mindkét pembrolizumab vs ipilimumab adagolás tekintetében, 95% CI (0,46–0,72) illetve (0,47–0,72).]

A 12 hónapos PFS ráta 74,1%, 68,4%, és 58,2% voltak a pembrolizumab 2 hetente, a 3 hetente illetve az ipilimumab kezelési karokon (HR pembrolizumab 2 hetente, 0,63 (95% CI, 0,47–0,83; p = 0,0005), HR pembrolizumab 3 hetente 0,69 (95% CI, 0,52–0,90; p = 0,0036).

Mindkét pembrolizumab kezelés mellett megmutatkozott az előny az ipilimumab kezelési csoporttal szemben, mind a PD-L1 pozitív mind a PD-L1 negatív alcsoportokban.

A 12 hónapos OS ráta 74,1% (HR 0,63 95% CI, 0,47–0,83, p<0,0005) a pembrolizumab 2 hetente csoportban, 68,4% ((HR 0,69; 95% CI, 0,52–0,90; p = 0,0036) a pembrolizumab 3 hetente csoportban és 58,2% az ipilimumab kezelési

A két eltérő gyakorisággal alkalmazott pembrolizumab csoportban azonos volt a kezelés hatásossága. A kezeléshez köthető mellékhatások (Grade 3–4) aránya alacsonyabb volt a pembrolizumab karokon (13,3% and 10,1%), mint az ipilimumab karon (19,9%).

A kezelésre alkalmas betegek kiválasztásának szempontjai

A kezelésre alkalmas betegek kiválasztásához a klinikai vizsgálatok, az alkalmazási előírások, illetve a valós idejű adatok adnak támpontot. Az alkalmazási előírások [8, 9]

felhívják a figyelmet arra, hogy a klinikai vizsgálatokból kizárt betegcsoportok (például súlyos autoimmun betegek, ocularis/uvealis melanómában szenvedők, az aktív agyi metasztázis jelenléte a betegnél, korábbi ipilimumab kezelés során fellépő súlyos mellékhatás stb.) esetében a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után, óvatosan szabad alkalmazni az immunterápiát.

A kezelés megkezdésekor, az immunterápia elkezdése előtt a szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immun-suppresszánsok alkalmazását kerülni kell. Ugyanakkor az immunterápiás kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatóak szisztémás kortikoszteroidok és más immun-suppresszánsok. Az előzetes eredmények alapján úgy tűnik, hogy a szisztémás immun-suppresszió a kezelés elkezdése utáni alkalmazása nem zárja ki az immunterápiára adott választ [8, 9].

A klinikai vizsgálatok és a mindennapi gyakorlat is megerősíti azt a tényt, hogy az immunonkológiai célzott szerek esetében a hatás kialakulásához időre van szükség. Ez a nivolumab esetében a klinikai vizsgálatok eredményei alapján átlagosan 2,1 hónap (1,6–7,4) [1, 2], pembrolizumab kezelés mellett pedig a dózistól függően 13 (12–18) illetve 15 hét (12–18) (2 mg/ttkg, 10 mg/ttkg) [5]. A pembrolizumab javasolt adagja az alkalmazási előírás alapján 2 mg/ttkg, 3 hetente [8]. Ebből következik, hogy ezen szerek csak olyan betegek esetében alkalmazhatóak eredményesen, akiknél a betegség progressziója lassú, azaz van idő az immunhatás kialakulására. Fontos adat a kezelés megkezdésekor a tumor terhelés megbecsülése. Egyértelmű ajánlást erre vonatkozóan az irodalom nem tartalmaz. Egyes ajánlások alapján kis tumor tömegnek számít a 3 cm átmérő alatti méret, és a 2-nél nem több szerv érintettsége. A progresszió sebességének megítélésére sem rendelkezünk egyértelmű ajánlással, leginkább a kezelést végző onkológiai team megítélése dönt. Grob és munkatársai a kezelés megkezdése előtt rövid időn belül végzett két összehasonlító képalkotó és labor vizsgálatban az össz tumor tömeg napi 1 cm³-es növekedését illetve az LDH szint jelentős növekedését mindenképpen a gyors progresszió jeleként értékelik [10].

Fontos adat ezen kívül a beteg általános állapotát jellemző performansz státusz. Az elméleti megfontolások és az általános gyakorlat szerint nem javasolt olyan páciens kezelésének elkezdése, akinek a várható túlélése nem éri el a 4 hónapot, és akinek a performansz státusza ECOG 1 feletti. Áttétes melanoma esetében az agyi metasztázis jelenléte az életkilátásokat lényegesen csökkentő tényezőnek számít, a várható élettartam 2–4 hónap. Ez gyakorlatilag a cerebrális metasztázissal rendelkező betegeket kezeletlen agyi áttét esetén a kezelésből kizárja. Ilyen betegeknél a lokálisan – műtéti úton, sztereotaxiával vagy teljes agyi besugárással – kontrollált agyi metasztázisok esetén jön csak szóba a PD-1 gátló kezelés. Habár az agyi lokalizáció a legjellemzőbb, más potenciálisan életveszélyes lokalizációjú metasztázisok is az életkilátásokat jelentősen ronthatják [11].

Fontos prognosztikai faktor az LDH szint. Az ECOG performansz státuszt és az LDH szintet a kezelés megkezdése előtt multivariációs analízissel független prognosztikai faktornak találták. Egy frissen megjelent közlemény szerzői a

kezelés megkezdése előtti 1000 feletti abszolút lymphocyta számot és a 4000 feletti neutrophil granulocyta számot a teljes túléléssel (OS) összefüggő korai prognosztikai markernek találták [12].

Számos vizsgálat során próbálják az immun ellenőrzéspont gátlók molekuláris prognosztikai faktorait azonosítani. Inoune és munkatársai nivolumabbal kezelt betegek immun mikrokozonyezetét vizsgálták: kezelés előtt és után az immunrendszerrel összefüggő gének mRNS szintjét és az intratumoralisan jelen levő T-sejteket vizsgálták. Azt találták, hogy a magas intratumoralis PD-L1 (Programmed Death Ligand-1), a GZMA (granzyme-A) és a HLA-A (Human Leukocyte Antigen A) kifejeződés a nivolumabra adott jobb terápiás válasszal függ össze, mely serkenti a Th1 túlsúlyú cellularis immunválaszban az oligoclonalis tumorinfiltráló sejtek (TILs) expanzióját [13].

Ezzel az eredménnyel párhuzamba hozható az az eredmény, mely szerint egy fázis I vizsgálatban pembrolizumab és radioterápia kombinálása során a TILs sejtek hiányát észlelték a kezelésre nem reagáló vesetumoros esetekben [14].

A célzott immunterápia adta lehetőségekkel az irrszekabilis áttétes melanomás betegek teljes túlélése és progressziómentes túlélése is lényegesen megnőtt. Az egyre újabb klinikai vizsgálatok és a real life adatok mind több ismeretet szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy mely betegek a kezelésre legalkalmasabbak, milyen prediktív markersek segítik a megfelelő betegbeválasztást a PD-1 gátló kezelésbe. Mindezek révén a személyre szabott célzott immunterápia egyre pontosabban megvalósítható.

IRODALOM

1. Robert C., Long G. V., Brady B. és mtsai: Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med.* (2015) 372(4), 320-30.
2. Weber J. S., D'Angelo S. P., Minor D. és mtsai: 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(4), 375-84.
3. Larkin J., Chiarion Sileri V., Gonzalez R., és mtsai: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* (2015) 373, 23-34.
4. Wolchok J. D.: Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J Clin Oncol.* (2016) 34, (suppl; abstr 9505)
5. Ribas A., Puzanov I., Dummer R. és mtsai: Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2015) 16(8), 908-18.
6. Robert C., Schachter J., Long G. V. és mtsai: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma *N Engl J Med* (2015) 372, 2521-32.
7. Schachter J.: Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *J Clin Oncol.* (2016) 34, (suppl; abstr 9504)
8. Keytruda alkalmazási előírás, 2016. augusztus 18., www.ema.europa.eu.
9. Opdivo alkalmazási előírás, 2016. július 28., www.ema.europa.eu.
10. Grob J. J., Long G. V., Schadendorf D. és mtsai: Disease kinetics for decision-making in advanced melanoma: a call for scenario-driven strategy trials. *Lancet Oncol.* (2015) 16, 522-26.
11. Goldberg S. B., Gettinger S. N., Mahajan A. és mtsai: Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2016) 17(7), 976-83.
12. Nakamura Y., Kitano S., Takahashi A. és mtsai: Nivolumab for advanced melanoma: pretreatment prognostic factors and early outcome markers during therapy. *Oncotarget.* (2016) oct 15.
13. Inoune H., Park J. H., Kiyotani K. és mtsai: Intratumoral expression levels of PD-L1, GZMA, and HLA-A along with oligoclonal T cell expansion associate with response to nivolumab in metastatic melanoma. *Oncoimmunology.* (2016) 30.5, 9
14. Alexander G. S., Palmer J. D., Tuluc M. és mtsai: Immune biomarkers of treatment failure for patient on a phase I clinical trial of pembrolizumab plus radiotherapy. *J Hematol Oncol.* (2016) 1, 96.

A közlemény megjelenését a Bristol-Myers Squibb Kft. támogatta. 1506HU16PR13771-01; 2016. 11. 11.

Érkezett: 2016. 10. 27.

Közlésre elfogadva: 2016. 11. 08.