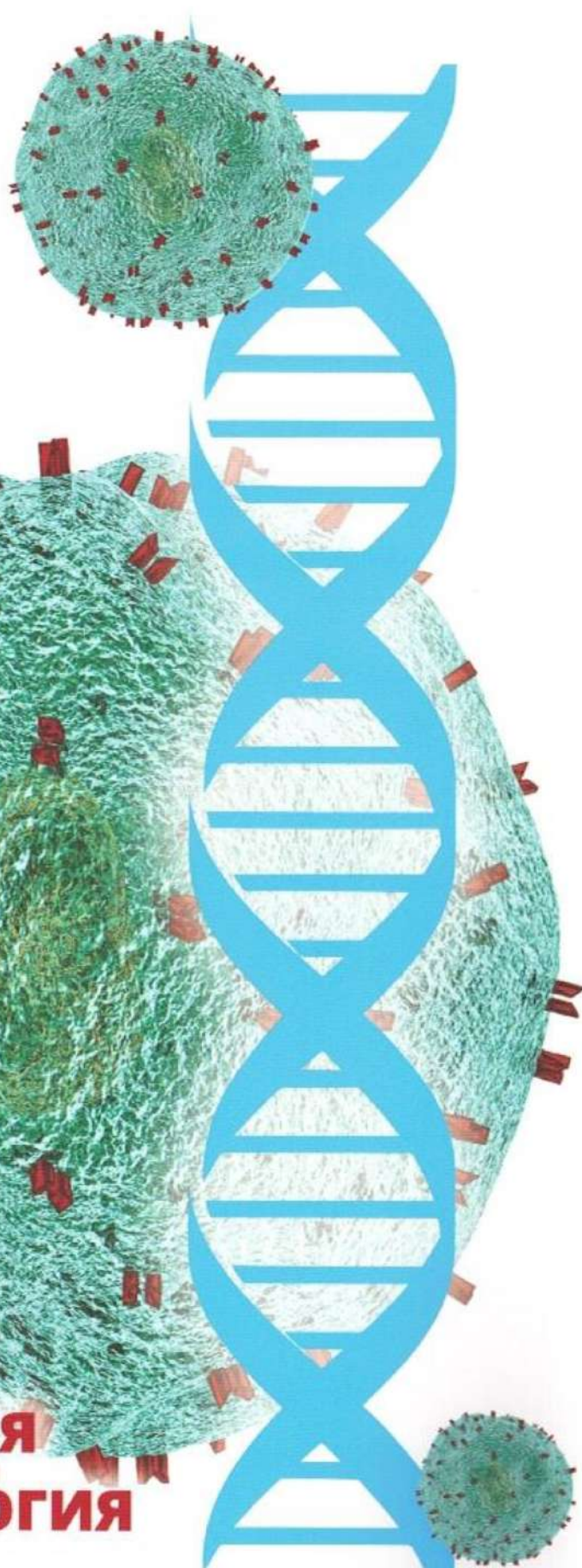


СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА НАУКА И ИНОВАЦИИ В МЕДИЦИНАТА



ГОДИНА I • юни | 2019

**Дерматология**  
**Онкология**  
**Ендокринология**  
**Гастроентерология**







## **Pembrolizumab (KEYTRUDA) в лечението на малигнения меланом**

**К. Киров<sup>1</sup>, И. Гаврилова<sup>1</sup>, Т. Караниколова<sup>2</sup>, Н. Цекова<sup>1</sup>**

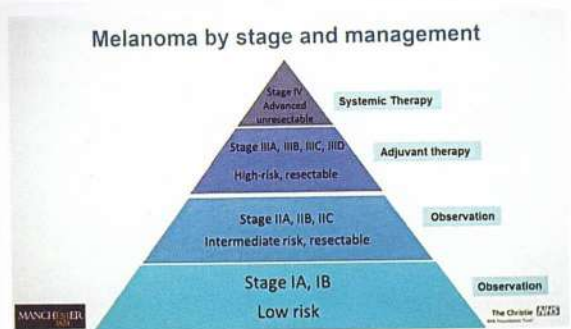
<sup>1</sup>Клиника по онкодерматология, УСБАЛО – София

<sup>2</sup>Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Надежда“ – София

Pembrolizumab (KEYTRUDA) е checkpoint инхибитор, блокиращ физиологичен механизъм за ограничаване на прекомерното активиране на Т-лимфоцита като етап на имунната защита и срещу тумори. Той е хуманизирано моноклонално, анти-програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1) антитяло (IgG4/капа изотип със стабилизираща промяна в секвенциите във Fc региона), произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер по рекомбинантна ДНК технология (КХП). Pembrolizumab се свързва към рецептора на PD-1 и блокира неговото взаимодействие с PD-L1 и PD-L2 лигандите. PD-1 рецепторът е негативен регулатор на активността на Т-лимфоцитите. Pembrolizumab потенцира Т-клетъчните отговори, включително и антитуморните. PD-L1 и PD-L2 се експресират в антиген-представящи клетки, туморните и

други клетки в туморната микросреда (КХП). Pembrolizumab като монотерапия е показан за лечение на авансирал (неоперабилен или метастатичен) меланом при възрастни, както и за адювантно лечение на възрастни с меланом стадий III със засягане на лимфни възли, при които е извършена пълна резекция (КХП). Заболеваемостта от малигнен меланом продължава да нараства по целия свят, но с по-бавни темпове. За 2018 г. са регистрирани около 287 000 нови случая. Най-висока е в Нова Зеландия – 37/100 000, а най-ниска в Индия 0.2/100 000. В България е 7.5/100 000, годишно около 500 нови случая. Благодарение на ранната диагноза смъртността се понижава и от 30% преди 30 години сега вече в страни като САЩ е спаднала на 10%. За Европа тя е между 5 и 22% (1, 2).



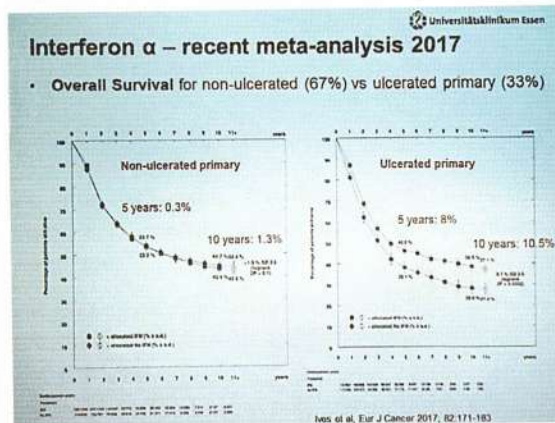


**Фигура 1.** *Терапия в отделните клинични стадии при малигнения меланом*

Оперативното лечение при меланом е основното, като до 80% от случаите то е достатъчно за контрол на заболяването. Прилага се само при първичен тумор (I и II ст.), с операбилни регионални лимфни метастази (III ст.) и в по-редки случаи на единични хематогенни метастази (IV ст.), особено ако операцията е с витални индикации (мозъчни, чревни и др. метастази). За авансиралите състояния прилаганата до 2010 г. химиотерапия беше неефективна. След 2010 г. в системната терапия навлезе таргетната терапия с BRAF + MEK инхибитори (Vemurafenib + Cobimetinib и Dabrafenib + Trametinib), както и имунотерапия с checkpoint инхибитори (анти-CTLA 4 антитела – Ipilimumab, и анти-PD1 антитела – Pembrolizumab и Nivolumab). Те са показани при метастазирал (IV ст.) и нерезектабилен (IIIc-d ст.) меланом (фигура 1). През 2018 г. тези препарати са одобрени от EMA и за адювантна терапия в III стадий (3, 4, 5), Pembrolizumab – през декември 2018 г.

### Адювантна терапия с Pembrolizumab

Концепцията за адювантно лечение на меланом, както и на другите тумори, е да се елиминират или държат под контрол предполагаеми субклинични метастази при приемлива токсичност на терапията. Това налага да се определят рисковите групи пациенти, при които се очаква да има реална полза от такова лечение. Досега единствената одобрена терапия беше с интерферон-алфа. Въпреки че при последния метаанализ за ефективността на лечението се установи подобряване и на преживяемостта, наложилото се становище беше, че ефективността е само по отношение на времето до поява на нови метастази. Преживяемостта се подобрява само при меланом с улцерация на първичния тумор – 10-годишната преживяемост се повишава с 10.5% в сравнение с плацебо (фигура 2) (6). През 2016 г. стават известни резултатите от проучването EORTC 18071, фаза 3, за адювантна терапия с Ipilimumab 10 mg/kg (проучването е стартирано през 2008 г. преди официалната регистрация на дозата 3 mg/kg през 2011 г.) срещу плацебо при радикално оперирани пациенти



**Фигура 2.** *Преживяемост при пациенти с улцерирани меланоми след лечение с интерферон*

в III ст. За период от пет години процентът на пациентите, при които не се появяват метастази в групата с Ipilimumab, е 40.8 срещу 30.3% в плацебо групата (HR 0.72 P<0.001), а 5-годишната преживяемост е съответно 65.4% срещу 54.4% (HR 0.72, P=0.001). Препаратът е с висока токсичност. В проучването са установени странични действия от 3-та и 4-та степен в 54.1% и 4 смъртни случая, причинени от терапията (7, 8). Поради тази причина Ipilimumab е регистриран за адювантна терапия в III ст. от FDA през 2015 г., но не и от EMA. През 2017–2018 г. излизат данни за адювантна терапия с Nivolumab (Check Mate 238), Pembrolizumab (KEYNOTE 054) и Dabrafenib + Trametinib (Combi – AD) (фигура 3) (3, 4, 5). Резултатите от трите проучвания са сходни и впечатляващи, при приемлива токсичност, поради което на ESMO 2018 се реши, че освен интерферонът, Ipilimumab също отпада като алтернатива за адювантна терапия. Новите адювантни терапии са провеждани предимно при пациенти в III стадий. Във IIc и III ст. е проведено изследването BRIM 8 с Vemurafenib като монотерапия. Докато резултатите във IIc – IIIв ст. са значими, в IIIc ст. те не достигат статистическа значимост и се приема, че то е само проучвателно (фигура 3) (9).

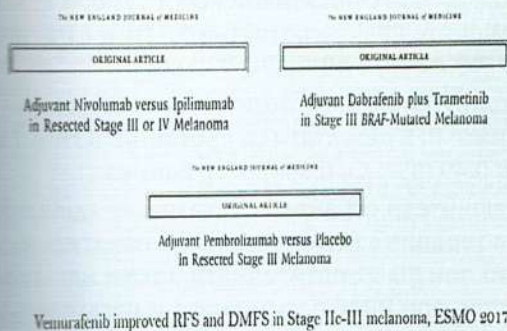
С въвеждането на адювантната терапия се появяват някои въпроси, които се нуждаят от уточнение:

- в кой клиничен стадий да започне терапията?
- Трябва ли да се съобразяваме с BRAF статуса при избора на терапия – таргетна или имунотерапия?

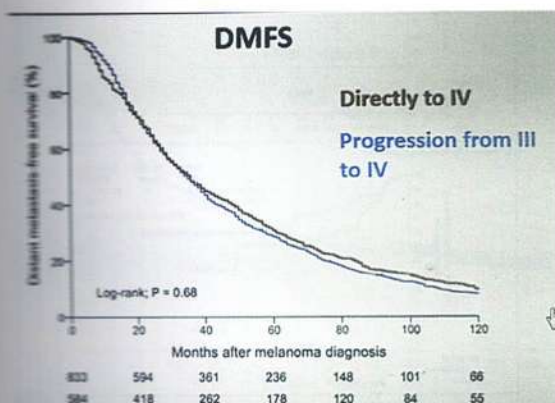
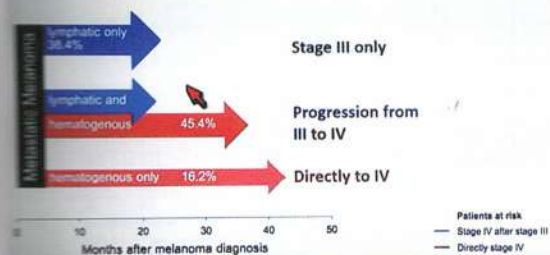
От епохата на адювантната терапия с интерферон се е наложило становището, че на лечение подлежат пациенти с повече от 20-30-процентен риск за поява на метастази. Първите метастази в над от 80% от случаите са лимфогенни, в 38.2% – само лимфни, в 45.5% са лимфни и хематогенни и в 16.2% – хематогенни. При наличие на хематогенни метастази преживяемостта не се



### Adjuvant therapy 2017-18



**Фигура 3.** Публикации на резултатите от регистрационните проучвания на адювантна терапия при меланом



**Фигура 4.** Разпределение на метастазите по стадии и времето до тяхната поява

променя независимо от наличието и на лимфни метастази (фигура 4).

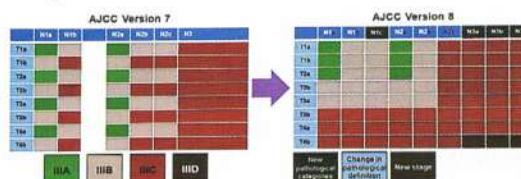
Рискът от поява на лимфни метастази се повишава с туморния стадий (таблица 1).

Петгодишната преживяемост при поява на лимфни метастази варира между 30 и 70% в зависимост от туморния стадий и от големината и броя на лимфните метастази. Тези два фактора определят клиничния стадий. За проведените проучвания на адювантната терапия при меланом беше използвана VII TNM класификация от 2009 г. От 2018 г. в сила е VIII класифи-

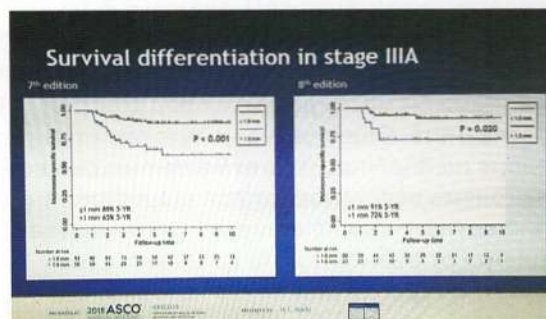
T1	-	9%
T2	-	24%
T3	-	34%
T4	-	45%

**Таблица 1.** Честотата на лимфните метастази в зависимост от T-стадия

### Stage III AJCC Version 7 vs. Version 8



**Фигура 5.** Сравнение на двете класификации по стадии



**Фигура 6.** Разлика на преживяемостта при метастази <math>\leq 1\text{mm}</math> според двете класификации

кация, при която най-много промени има в III ст. и това трябва да се има предвид при определяне на терапията (фигура 5). За приложението на новата класификация е наложително да се провежда стадирание чрез биопсия на стражевите лимфни възли. Установи се, че прогностичната точка на пречупване за преживяемостта е метастаза в стражевия възел <math>\leq 1\text{mm}</math>, стадий IIIa (фигура 6).

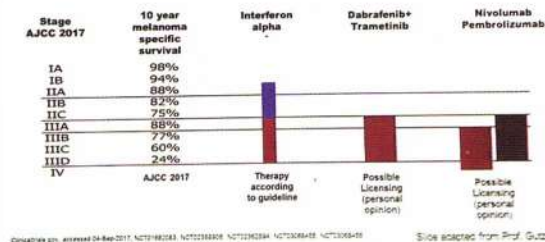
Прие се становището, че при лимфни метастази <math>< 1\text{mm}</math> не е необходимо да се провежда адювантна терапия.

Регистрирането на отделния вид адювантна терапия е в зависимост от дизайна на проучването. Всички трайли бяха проведени само при пациенти в III ст. (Nivolumab и при IV ст. след радикална операция на единични хематогенни метастази). Пациентите от IIa – с стадий остават без адювантна терапия, въпреки че преживяемостта при тях е като в IIIa – в стадий (фигура 7). Отреченият интерферон остава засега алтернатива при тях.





**Future adjuvant therapies?**



**Фигура 7.** Преживяемост по стадии и възможност за адювантна терапия

Вторият дискутабилен въпрос е изборът на адювантна терапия при BRAF позитивни меланоми. Доскоро имаше становище, че при субклинични тумори, състоящи се от така наречените „спящи клетки“, най-подходящото лечение е адювантна имунотерапия, тъй като и самата имунна защита (immune surveillance) е най-ефективна при малки тумори и хипотетично сама би могла да държи под контрол заболяването. Още повече че при таргетна терапия на BRAF позитивни меланоми съществува голяма вероятност от поява на вторична резистентност към лечението, която лишава пациента от възможността да бъде лекуван с таргетна терапия при поява на клинични метастази.

Регистрацията на Pembrolizumab от FDA, а през декември 2018 г. и от EMA, е на базата на резултатите от мултицентричното, с плацебо контрола рандомизирано проучване във фаза 3 EORTC1325/KEYNOTE-054 (5). В него са включени 1019 пациенти, IIIa ст. (метастаза >1 мм), IIIb и IIIc ст. по VII TNM класификация. Има затруднения при тълкуването на резултатите в IIIa ст. според новата VIII класификация (фигура 6). Първичната цел на проучването е да се установи ефективността на лечението по отношение на преживяемостта без поява на метастази или рецидив (RFS – recurrence free survival), общо при всички пациенти, както и в подгрупите с позитивна експресия (>1%) на PD-L1, BRAF статус и клиничния стадий. В продължение на 1 година на пациентите са провеждани вливания 200 мг Pembrolizumab или плацебо на всеки 3 седмици. Лечението е преждевременно спирано при сериозни странични действия, прогресия на заболяването или отказ на пациента.

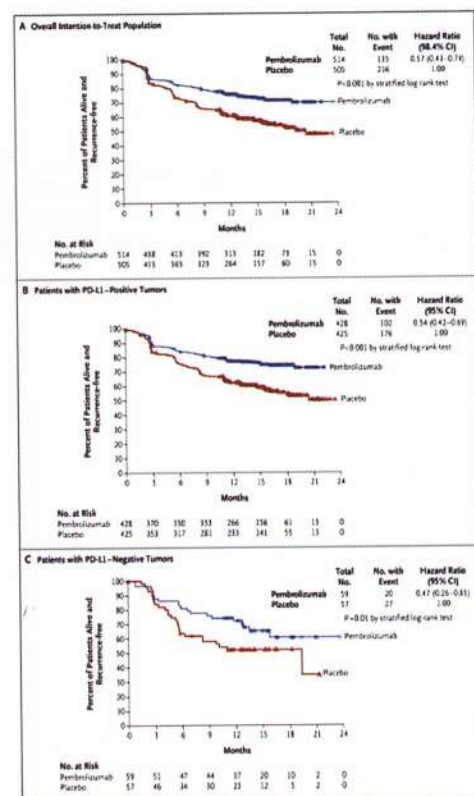
Последните резултати са от декември 2018 г. по искане на EMA. Адювантната терапия с Pembrolizumab, в сравнение с плацебото, значимо намалява риска от рецидив или смърт с 44% (HR=0.56; 98% CI, 0.44-0.72; p<0.0001). RFS за 12

месеца е съответно 76% и 61%, а за 18 месеца – съответно 72% и 54% (графика 1).

В подгрупата с позитивни PD-L1 тумори едногодишните RFS са съответно 77.1% и 61%, HR 0.57 (98.4% CI, 0.43 – 0.74; P<0.001).

В подгрупата с BRAF позитивни тумори 6-месечните RFS резултати са съответно 83% и 73% с HR 0.49 (95% CI, 0.36-0.67) (графика 1).

Заклучителният анализ показва, че адювантната терапия с Pembrolizumab е ефективна както при PD-L1 позитивните, така и негативни тумори, при BRAF позитивните и негативни тумори и във всички IIIa – с стадии.



**Графика 1.** Преживяемост на пациентите след адювантна терапия, общо и в зависимост от PD-L1 статуса

**Системно лечение с Pembrolizumab при неоперабилен IIIc и IV стадий**

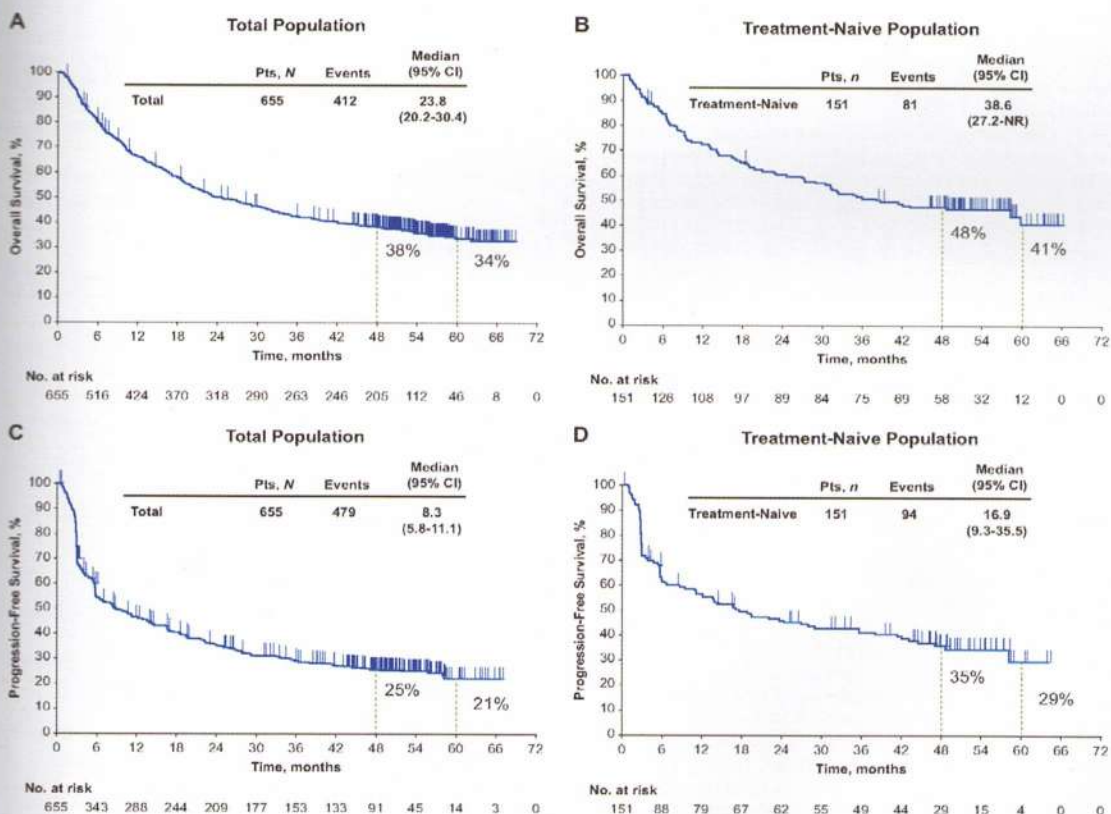
Pembrolizumab е регистриран на базата на резултатите от проучването KEYNOTE-001, фаза 1b, при 655 пациенти като първа и втора линия терапия, с прилагана доза 2 мг/кг. Общият отговор при пациенти, лекувани вече с Ipilimumab (станал тогава стандарт на лечението на меланом), е 26%, а като първа линия – 35%. Медианната преживяемост без прогресия (mPFS) е съответно 4.9 и 4.7 месеца, а общата – 18.9 и 28 месеца (10).

През януари 2019 г. бяха публикувани и резултатите за петгодишна преживяемост – общо 34% за всички пациенти и 41% за пациентите, лекувани като първа линия (графика 2 А и В). Медианната обща преживяемост е коригирана съответно на 23.8 месеца за всички пациенти и 38.6 за първа линия терапия. Петгодишната преживяемост е почти еднаква с 4-годишната, така че след 4-тата година линията на преживяемост вече е „plateau“ (11). Четиригодишната преживяемост с Nivolumab, първа линия, в CheckMate -067 е сходна – 46% (12, 13). Петгодишната PFS е съответно 21% и 29% (графика 2 С и D), а mPFS – съответно 8.3 и 16.9 месеца. От графиката на PFS се установява първоначално бързо понижаване на линията (дължащо се на първичната резистентност към терапията), последвана от декливна линия с лек наклон, отговаряща на появата на вторична, придобита резистентност. Медианната продължителност на отговора още не е достигната и тя продължава съответно при 73% и 82% от пациентите. Медианното време до туморното повлияване е 2.8 месеца. С въвеждането на имунологичните критерии за оценяване на туморния отговор –

irRC (immune related response criteria), се установяват нови стойности за процента на повлиялите се пациенти. При всичките 655 лекувани пациенти общ отговор (ORR) има при 41% (BOR = CR 16% и PR 25%). Контрол над заболяването (DCR = BOR + SD) има при 65%. В групата нелекувани пациенти BOR е 52% (CR 25% + PR 27%) и DCR 72%. Докато туморният отговор зависи от линията на приложената терапия с Pembrolizumab, контролът над заболяването почти не се влияе (11).

Други две проучвания за регистрацията на Pembrolizumab са KEYNOTE 006 и 002 (таблица 2). В KEYNOTE 006, фаза 3, се проучва ефикасността на Pembrolizumab, прилаган като първа линия, с доза 10 мг/кг на 2 или 3 седмици. Ефикасността е сравнена с тази на Ipilimumab. Резултатите (по RECIST 1.1) са сходни с тези от KEYNOTE 001 – общ отговор 36-37% и mPFS 4.1-5.6 месеца. Под печат са резултатите от 4-годишната преживяемост – 42%, идентични с тези от KEYNOTE 001 (15).

В KEYNOTE 002, фаза 2, Pembrolizumab се прилага като втора линия след прогресия на терапия с Ipilimumab, като се сравнява ефикасността на дозите от 2 и 10 мг/кг на 3 седмици с тази



Графика 2. Петгодишна преживяемост и PFS при пациентите от KEYNOTE 001





на прилаганите в миналото химиотерапии. Резултатите отново са сходни с KEYNOTE 001 за групата пациенти, лекувани Pembrolizumab като втора линия. Общият отговор е съответно 22% и 28%, mPFS – 2.9 и 3 месеца, медианна обща преживяемост – 13.4 и 14.7 месеца (14). Четиригодишната преживяемост с Nivolumab, втора линия, е 34%, mOS – 17.4 месеца, така че се очаква и с Pembrolizumab резултатите да са подобни (12).

За разлика от други тумори, липсата при експресия на PD-L1 при началната биопсия на меланом не е причина за отказ от лечението с PD-1 антитяло. Въпреки че по-рядко има туморно повлияване, CR също се наблюдават (16). На молекулярно ниво продължителността на туморен отговор се обяснява с PD-L1 медианна експресия на гени, свързани с цитотоксична и на NK клетките (17). Друга теория за продължителността на отговора е интратуморната експанзия на CD8+ memory cells (18). Предиктивен фактор за повлияване на тумора от лечението с PD-1 антитела е съвкупността на експресирани гени, свързани с функцията на IFN- $\gamma$ . Дистрибуцията на 18-генен GEP (Gene Expression Profiling Test)

### Библиография:

1. Заболяемост от рак в България за 2014 – 2015. Български национален раков регистър. Том XXV, София 2017.
2. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
3. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1813-1823.
4. Weber J, Grob J, Margolin KA, et al. A phase III study (CheckMate 238) of adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IP) after complete resection of stage IIb/c or stage IV melanoma (MEL) in patients (pts) at high risk for recurrence. *J Immunother Cancer* 2015; 2:3-3.
5. Alexander M.M. Eggermont, Christian U. Blank, Mario Mandala, Georgina V. Long, Victoria Atkinson, Stéphane Dalle, Andrew Haydon, Mikhail Lichinitser, Adnan Khattak, Matteo S. Carlino, Shahneen Sandhu, James Larkin. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1789-1801.
6. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J. Adjuvant interferon- $\alpha$  for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Sep; 82:171-183.
7. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:522-530.
8. Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D., Jean-Jacques Grob, M.D., Ph.D., Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy *N Engl J Med* 2016; 375:1845-1855.
9. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, Herbert C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Guminski A, Goodman GR, Simmons B, Ye C, Yan Y, Schadendorf D. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr; 19(4):510-520.
10. Robert C, Ribas A, Hamid O. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 2016; 34(Suppl 15): 9503.
11. Hamid O, Robert C, Daud A, Ribas A. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019 Jan 31. doi: 10.1093/annonc/mdz011. [Epub ahead of print].
12. Hodi FS, Kluger H, Sznol M Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. Presented at AACR Annual Meeting, April 16–20, 2016, New Orleans, LA.
13. Opdivo (nivolumab) in Combination with Yervoy (ipilimumab) Demonstrates Durable Four-Year Survival Benefits in Patients with Advanced Melanoma BMS Press release
14. Ribas A, Puzanov I, Dummer R. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (8):908–918.
15. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532.
16. Daud AI, Wolchok JD, Robert CI Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma *J Clin Oncol* 2016; 34 (34) 4102 – 4109.
17. Das R, Verma R, Sznol M. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol* 2015; 194 (3): 950 – 959.
18. Ribas A, Shin DS, Zaretsky J. PD-1 blockade expands intratumoral memory T cells *Cancer Immunol Res* 2016; 4 (3): 194 – 203.
19. Ayers M, Luceford J, Nebozhyn M. IFN-gamma-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade *J Clin Invest* 2017 127 (8): 2930 – 2940.
20. Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma (NeoPembroMel) Clinical Trials.gov Identifier: NCT02306850.
21. ESMO Immuno-Oncology 2018: OpACIN Trial: Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab in Stage III Melanoma.

KN 001	KN 002	KN 006
Ф 1в	Ф 2	Ф 3
<b>Първа линия</b>		
151 п.		556 п.
ORR 35%		ORR 44%
mPFS 4.7 м		mPFS 5.6 м
mOS 28 м		mOS 28.6 м
5-г. OS 41%		4 г. OS 42%
<b>Втора линия</b>		<b>Втора линия</b>
504 п.	361 п.	
ORR 26%	ORR 22%	
mPFS 4.9	mPFS 2.9 м	
m 18.9	mOS 13.4 м	
m 34%	2-г. 36%	

Таблица 2. Сравнение на междинните резултати от KEYNOTE 001, 002 и 006

скор е по-чест при повлиялите се пациенти (19). Добрите резултати с Pembrolizumab като адювантно и терапевтично лечение логично насочват вниманието към неoadjuвантното му приложение. През 2014 г. стартира проучването NeoPembroMel (20). С Nivolumab, в комбинация с Ipilimumab, стартира и проучването OpACIN-neo Trial (21).