

Aktuálne možnosti imunoterapie pri nemalobunkovom karcinóme pľúc

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Pri karcinóme pľúc sú v pokračujúcom vývoji štyri základné možnosti imunoterapie: monoklonové protilátky, inhibítory kontrolných bodov imunity (CPI – checkpoint inhibitors), terapeutické vakcíny a adoptívna bunková terapia. V súčasnosti je pri nemalobunkovom karcinóme pľúc (NSCLC) najviac používaná imunoterapia s CPI – monoklonovými protilátkami proti PD1 (proteín 1 programovanej bunkovej smrti – programmed death protein 1) nivolumab, pembrolizumab a PD-L1 (PD-ligand 1) atezolizumab a durvalumab alebo kombináciami CPI s chemoterapiou. Pri pokročilom NSCLC by mali byť preferenčne využité v 1. línii, ak to nie je možné, tak prípadne v 2. línii. Durvalumab sa v súčasnosti uplatňuje ako udržiavacia liečba po súbežnej chemorádioterapii NSCLC v štádiu III. V tomto prehľade sú uvedené štúdie fázy 3 s CPI s alebo bez chemoterapie s dôrazom na štúdie vedúce k registrácii liečby. Ich výsledky ukazujú ďalší výrazný pokrok v liečbe NSCLC a zlepšujú vyhladky pacientov s týmto obávaným nádorovým ochorením.

Kľúčové slová: nemalobunkový karcinóm pľúc, imunoterapia, štúdie fázy 3

Current possibilities of immunotherapy in non-small cell lung cancer

There is a continuous development of lung cancer immunotherapies in the four main areas: monoclonal antibodies, checkpoint inhibitors (CPI), therapeutic vaccines, and adoptive cell therapy. CPI in the form of monoclonal antibodies against PD-1 (programmed death protein 1) nivolumab, pembrolizumab, and PD-L1 (PD-ligand 1) atezolizumab, pembrolizumab, either alone or in combination with chemotherapy, are at present most often used immunotherapies in non-small cell lung cancer (NSCLC). In advanced NSCLC they should be used preferentially in the first-line treatment if this is not possible then in the second line. Durvalumab is used at present as maintenance therapy after chemo-radiotherapy in patients with stage III NSCLC. The results of phase 3 trials with the CPI either alone or in combination with chemotherapy with emphasis on the registration trials are given in this overview. The results of these trials show another major advance in the treatment of NSCLC and improvement prospects of patients with this feared cancer disease.

Key words: non-small cell lung cancer, immunotherapy, phase 3 trials

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(3):196-204

Úvod

Možnosti imunoterapie (IT) skúmané pri karcinóme pľúc zahŕňajú vo všeobecnosti monoklonové protilátky, inhibítory kontrolných bodov imunity (CPI – checkpoint inhibitors), terapeutické vakcíny a adoptívnu bunkovú terapiu. V klinickej praxi sa v súčasnosti široko uplatňujú CPI vo forme monoklonových protilátok, inhibítorov PD-1 (proteín 1 programovanej bunkovej smrti – programmed death protein 1) a PD-L1 (PD-ligand 1) a CTLA-4 (antigén A4 cytotoxických T lymfocytov – cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), kým malé molekuly sú stále vo výskume. Pri nemalobunkovom karcinóme pľúc (NSCLC) prvé registrácie CPI, inhibítorov PD-1/PD-L1 prebehli v EÚ v rokoch 2015 – 2016, najprv v 2. (3.) línii liečby pokročilého NSCLC (t. j. metastázovaného alebo lokálne pokročilého ochorenia v takom rozsahu, že neprichádza do úvahy kuratívna liečba resekciami alebo

rádioterapiou) a neskôr v 1. línii pokročilého NSCLC a v udržiavacej liečbe po chemo-rádioterapii v štádiu III NSCLC. V časopise Onkológia už boli publikované informácie o mechanizme účinku CPI, o ich prvých úspechoch pri NSCLC a aj o toxicite liečby (1 – 3). Cieľom tejto práce je podať prehľad klinických štúdií fázy 3 s CPI pri nemalobunkovom karcinóme pľúc s dôrazom na štúdie, ktoré viedli k registrácii liečby regulačnými úradmi v EÚ.

CPI v 2. – 3. línii liečby pokročilého NSCLC

Aj keď dnes je preferované použitie IT v 1. línii liečby, časť pacientov z rôznych dôvodov (od kontraindikácií na liečbu až po jej nedostupnosť) liečbu s CPI nedostane. Aktuálne sú pre 2. (alebo vyššiu) líniu liečby registrované v EÚ a globálne tri CPI v monoterapii: PD-1 inhibítory nivolumab a pembrolizumab a PD-L1 inhibítory atezolizumab. Výsledky

štúdií fázy III, ktoré viedli k ich registrácii, sú zhrnuté v tabuľke 1.

Štúdie s nivolumabom zahŕňali pacientov s pokročilým NSCLC bez ohľadu na biomarker PD-L1 a vstup bol výlučne pre pacientov predliečených iba jednou líniou chemoterapie. V štúdiu OAK participovalo 25 % pacientov liečených nielen 1., ale aj 2. líniou chemoterapie a vstup do štúdie bol takisto bez ohľadu na PD-L1 biomarker. V štúdiu Keynote 010 s pembrolizumabom bola na vstup do štúdie potrebná expresia PD-L1 najmenej na 1 % nádorových buniek a 27 % pacientov bolo liečených najmenej dvoma líniami chemoterapie. Všetky tri CPI docielili hlavný cieľ v registračných štúdiách – predĺžili celkové prežitie (OS). Navyše zvýšili mieru odpovedí na liečbu z 9 – 13 % pri docetaxele, na 13 – 20 % pri CPI a v ramenách s CPI bol vždy nižší výskyt závažných nežiaducich účinkov než v ramenách s chemoterapiou – prerušenie liečby bolo nutné od 3 do 8 %

liečených s CPI oproti 10 – 18 % liečených s chemoterapiou (4 – 10). Analýzy kvality života súvisiacej so zdravím (HRQOL) a symptómov ukazujú, že k ich stabilizácii alebo zlepšeniu došlo vo väčšej miere s CPI (11 – 13). Metaanalýza zameraná na štúdie porovnávajúce nivolumab, pembrolizumab a atezolizumab oproti docetaxelu ukázala zlepšenie OS pacientov liečených s CPI v celom spektre PD-L1 expresií, pri ktorých boli porovnania realizované. Potvrdila aj vzťah medzi expresiou PD-L1 a dĺžkou prežitia. Nepriame porovnanie CPI ukázalo iba málo dôkazov o rozdieloch medzi jednotlivými CPI (14). Najnovšie analýzy zamerané na dlhodobé celkové prežitie s CPI ukazujú prežitie 5 rokov s nivolumabom oproti docetaxelu v miere 13,4 % vs 2,6 % a prežitia 3 rokov v Keynote 010 s pembrolizumabom 22,9 % vs 11 % s docetaxelom (15, 8). Dva ďalšie veľmi nádejné CPI – PD-L1 inhibitory avelumab a durvalumab, napriek tomu, že preukázali aktivitu pri predliečenom pokročilom NSCLC v štúdiách fázy 3 (JAVELIN Lung 200, ARCTIC), nenaplnili primárne ciele, resp. nie v takej miere, aby v danej indikácii vstúpili do klinickej praxe (16, 17). Z pragmatického pohľadu je ešte potrebné spomenúť dve veci. Registrácia CPI v 2. (3.) línii liečby pokročilého NSCLC je nielen pre SQ NSCLC a AC, ale aj pre iné podtypy NSCLC – v Keynote 010 bolo v tejto skupine 9 % pacientov a v Checkmate 057 (štúdia zameraná na neskvamózny NSCLC) 8 %. Druhou vecou, ktorú je potrebné v praxi zvážiť, je skutočnosť, že u pacientov s EGFR senzitivizujúcimi mutáciami nasadenie CPI v 2. alebo 3. línii nezlepšilo OS – skôr naopak (tabuľka 2).

CPI v monoterapii v 1. línii liečby pokročilého NSCLC

V súčasnosti je jediným CPI registrovaným používaným v EÚ (a aj v USA a iných krajinách) pre 1. línii liečby pokročilého NSCLC pembrolizumab. Štúdia Keynote 024 ukázala jednoznačnú prevahu pembrolizumabu oproti kombinovanej chemoterapii na báze platiny u pacientov s PD-L1 TPS (nádorové proporčné skóre) $\geq 50\%$ (19). Následne štúdia Keynote 042 ukázala efektívitu pembrolizumabu oproti kombinovanej chemoterapii na báze platiny u pacientov s PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (20).

Tabuľka 1. Výsledky štúdií fázy III s CPI v 2. línii liečby pokročilého NSCLC

Štúdia (citácia), porovnané lieky	Pac. (N)	Medián PFS (mes.)	Medián OS (mes.)	Prežitie 2 rokov (%)
CheckMate 017 (4, 5) nivolumab vs docetaxel, SQLC	272	3,5 vs 2,8 HR: 0,62***	9,2 vs 6,0 HR: 0,59***	23 vs 8
CheckMate 057 (6, 5) nivolumab vs docetaxel, NSQLC	582	2,3 vs 4,2 HR 0,92	12,2 vs 9,4 HR 0,73**	29 vs 16
KEYNOTE 010 (7, 8) pembrolizumab ¹ vs docetaxel	690	3,9 vs 4,0 HR: 0,88	10,4 vs 8,5 HR: 0,69**	32 vs 14 ²
OAK (9, 10) atezolizumab vs docetaxel	850	2,8 vs 4,0 HR: 0,95	13,8 vs 9,6 HR: 0,73**	31 vs 21

Vysvetlivky: Pac. – pacienti, PFS – prežitie bez progresie ochorenia, OS – celkové prežitie, ¹výsledky pri dávke pembrolizumabu registrovanej EMA, ²výsledky v celej skupine pacientov v štúdií, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, SQLC = skvamózny NSCLC, non-SQLC = neskvamózny NSCLC

Tabuľka 2. CPI verus docetaxel, celkové prežitie (OS) podľa mutačného stavu EGFR

Štúdia	Liek	EGFR wild type		EGFR M+	
		N	HR (95 % CI)	N	HR (95 % CI)
CheckMate 057	nivolumab	340	0,66 (0,51 – 0,86)	82	1,18 (0,69 – 2,00)
KEYNOTE 010	pembrolizumab	875	0,83 (0,71 – 0,98)	86	1,79 (0,94 – 3,42)
OAK	atezolizumab	628	0,69	85	1,24

Upravené podľa Singhi EK, et al. (18)

Tabuľka 3. Pembrolizumab v 1. línii liečby pokročilého NSCLC

Štúdia (citácia), lieky	Pac. (N)	Medián PFS (mes.)	Medián OS (mes.)	Biomarker
KEYNOTE 024 (19) Pembro vs chemo	305	10,3 vs 6,0 HR: 0,50***	30 vs 14,2 HR: 0,63**	PD-L1 TPS $\geq 50\%$
KEYNOTE 042 (20) (Pembro vs chemo)	1274	5,4 vs 6,5 HR: 1,07	16,7 vs 12,1 HR: 0,81**	PD-L1 TPS $\geq 1\%$

Vysvetlivky: Pac. – pacienti, mes. – mesiace, pembro – pembrolizumab, chemo – chemoterapia, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Hlavné výsledky týchto dvoch štúdií sú zhrnuté v tabuľke 3.

Aktualizované údaje zo štúdie Keynote 024 ukázali prežitie dvoch rokov s pembrolizumabom 51,5 % vs 34,5 % s chemoterapiou, prežitie 3 rokov: 43,7 vs 24,9 % (21, 22). Nežiaduce účinky stupňa 3 – 5 sa vyskytli u 31,2 % pacientov v ramene s pembrolizumabom a u 53,3 % v ramene s chemoterapiou (19). Štúdia Keynote 042 ukázala, že pembrolizumab zvýšil šance pacientov s pokročilým NSCLC na dlhšie celkové prežitie v celej skupine s PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (tabuľka 3). Vo vopred plánovanej analýze podskupiny pacientov s PD-L1 TPS 1 – 49 % bol medián OS 13,4 vs. 12,1 mes. a HR 0,92 (95 % CI 0,77 – 1,11) (20). V tejto skupine pacientov je dnes možné zvoliť monoterapiu pembrolizumabom alebo kombináciu chemoterapie s pembrolizumabom v závislosti od stavu pacienta a jeho preferencií. Okrem pembrolizumabu boli v štúdiách fázy III v 1. línii liečby pokročilého NSCLC skúmané v monoterapii aj ďalšie CPI. V štúdií Impower110 docielil

atezolizumab v skupine pacientov s vysokou expresiou PD-L1, t. j. TC3 alebo IC3 ($\geq 50\%$ TC alebo $\geq 10\%$ IC) štatisticky signifikantné a klinicky významné zlepšenie OS oproti chemoterapii na báze platiny (medián OS predĺžený o 7 mesiacov: 20,2 vs. 13,1 mes., HR: 0,59, 95 % CI: 0,40 – 0,89; $p = 0,0106$) a aj významné zlepšenie v miere odpovedí na liečbu, PFS a v DOR (trvaní odpovedí) (23). Vo februári 2020 udelila FDA Priority Review status žiadosti o rozšírenie registrácie atezolizumabu o prvolíniovú liečbu pokročilého NSCLC (24). V štúdií s nivolumabom (CheckMate 026) sa nepodarilo dosiahnuť primárny cieľ – zlepšenie OS proti chemoterapii a podobne v štúdií s durvalumabom (MYSTIC) (25, 26).

CPI v kombinácii s chemoterapiou v 1. línii liečby pokročilého NSCLC

Pri skvamóznom NSCLC je zatiaľ najúspešnejšou štúdiou kombinácie CPI s chemoterapiou Keynote 407. V štúdií bola porovnaná kombinácia pembrolizumabu

Tabuľka 4. CPI + chemoterapia pri skvamóznom NSCLC – výsledky štúdie KEYNOTE 407

Štúdia (cit), liečba	Pac. (N)	RR (%)	Medián PFS (mes.)	Medián OS (mes.)
KEYNOTE 407 (27) Pembro + PC/nabPC vs PC/nabPC	557	57,9 vs 38,4	6,4 vs 4,8 HR: 0,56***	15,9 vs 11,3 HR: 0,64***

Vysvetlivky: Pac. – pacienti, RR – miera odpovedí na liečbu, PFS – prežitie bez progresie ochorenia, OS – celkové prežitie, pembro – pembrolizumab, PC – paklitaxel, karboplatina, nab-PC – nab-paklitaxel, karboplatina, *** $p \leq 0,001$

Tabuľka 5. CPI + chemoterapia pri neskvamóznom NSCLC

Štúdia (cit), liečba	Pac. (N)	RR (%)	Medián PFS (mes.)	Medián OS (mes.)
KEYNOTE 189 (30) (Pembr, Pmx, PI vs plc, Pmx, PI)	616	48 vs 19,4	9 vs 4,9 HR: 0,48***	22 vs 10,7 HR: 0,56***
IMpower150 (31, 32) (ACP, ACPB vs CPB)	800	63,5% vs 48	8,3 vs 6,8 HR 0,61***	19,8 vs 15,0 HR: 0,80**
IMpower130 (33) ACnabP vs CnabP	723	49,2 vs 31,9	7 vs 5,5*** HR 0,64	18,6 vs 13,9 HR: 0,79*

Vysvetlivky: Pac. – pacienti, RR – miera odpovedí na liečbu, PFS – prežitie bez progresie ochorenia, OS – celkové prežitie, Pembr – pembrolizumab, Pmx – pemetrexed, PI – platina, plc – placebo, ACP – atezolizumab, karboplatina, paklitaxel, ACPB – atezolizumab, karboplatina, paklitaxel, bevacizumab, CPB – karboplatina, paklitaxel, bevacizumab, ACnabP – atezolizumab, karboplatina, nab-paklitaxel, CnabP – karboplatina, nab-paklitaxel, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

zumabu, karboplatiny a paklitaxelu alebo nab-paklitaxelu oproti chemoterapii samotnej. Výsledky, ktoré viedli k registrácii pembrolizumabu s chemoterapiou pri SQ NSCLC, sú zhrnuté v tabuľke 4.

Na konferencii ESMO 2019 bola publikovaná aktualizácia výsledkov po sledovaní trvajúcom v mediáne 14,3 mesiaca. Výsledky boli ešte výraznejšie v prospech kombinácie s pembrolizumabom (medián OS 17,1 mes./95 % CI: 14,4 – 19,9/ vs 11,6 mes. /95 % CI: 10,1 – 13,7 mes/ (28). V štúdiu IMpower 131 s atezolizumabom v kombinácii s paklitaxelom alebo nab-paklitaxelom a karboplatinou v porovnaní so samotnou chemoterapiou bolo docielené zlepšenie OS v skupine s vysokou expresiou PD-L1, ale nie v celej populácii pacientov (29).

Pri neskvamóznom NSCLC preukázali tri štúdie fázy 3 zlepšené prežitie kombináciou CPI s chemoterapiou oproti chemoterapii a viedli k registrácii skúmaných kombinácií CPI s chemoterapiou v EÚ a v ďalších krajinách. Ich výsledky sú zhrnuté v tabuľke 5.

Štúdia Keynote 189 priniesla presvedčivé zlepšenie výsledkov pridaním pembrolizumabu k chemoterapii pemetrexedom a platinou v porovnaní s chemoterapiou (a placebom) (tabuľka 5). Nežiaduce účinky liečby stupňa 3 – 5 sa vyskytli v ramene s pembrolizumabom a chemoterapiou u 71,9 % pacientov a v kontrolnej skupine u 55,8 %. Trojkombinácia s pembrolizumabom

zlepšila PFS a OS bez ohľadu na PD-L1 expresiu alebo prítomnosť metastáz v pečeni alebo v mozgu. V skupine pacientov s PD-L1 TPS < 1 %, t. j. s najnepriaznivejšou expresiou PD-L1, bol medián OS 17,2 mes. vs 10,2 mes., HR: 0,52 (95 % CI: 0,36 – 0,74) a na druhej strane, v skupine s najpriaznivejšou expresiou PD-L1 TPS ≥ 50 % síce nebol medián OS docielený (95 % CI: 20,4 – neudané), ale HR = 0,59 (95 % CI: 0,39 – 0,88) (29, 30). Kvalita života a celkový zdravotný stav boli sledované dotazníkmi EORTC. Výsledky autori zhrnuli: „Tieto údaje ďalej podporujú použitie kombinácie pembrolizumabu s pemetrexedom a platinou ako prvú líniu liečby pre pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC“ (34). Atezolizumab bol skúšaný v kombináciách ABCP (atezolizumab, bevacizumab, karboplatina, paklitaxel) alebo ACP (atezolizumab, karboplatina, paklitaxel) oproti samotnej chemoterapii CP (karboplatina, paklitaxel) v registračnej štúdiu IMpower150. Výsledky ABCP vs CP zhrnuté v tabuľke 5 viedli k registrácii štvorkombinácie v EÚ, USA a inde, na druhej strane trojkombinácia ACP docielila predĺženie OS iba v skupine s vysokou pozitivitou PD-L1 a nie v celej študijnej populácii a do klinickej praxe neprešla. Kombinácia ABCP je okrem úspechu v celej študijnej skupine pacientov mimoriadne zaujímavá z dvoch dôvodov. Docielila zreteľne najvyššie percento odpovedí na liečbu v porovnaní

s inými štúdiami imunoterapie (tabuľky 1, 3, 4, 5), čo vlastne ani neprekvapuje – zlepšenie odpovedí na liečbu pridaním bevacizumabu dokázalo vo všetkých štúdiách pri karcinóme pľúc a ABCP dokázala zlepšiť vyhliadky pacientov s EGFR a ALK pozitívnymi nádormi po zlyhaní cieľenej liečby. V tejto skupine (n = 103) bol medián OS s ABCP 25,3 mes. vs 17,5 mes. so samotnou kombináciou BCP, HR: 0,77, 95%CI: 0,48 – 1,26. V skupine so senzitivizujúcimi mutáciami EGFR (n = 58) medián OS: 29,4 vs 18,1, HR 0,60 (95 % CI: 0,31 – 1,14) (31, 32). Ide o mimoriadne zaujímavé výsledky, zvlášť keď si pripomenieme tabuľku 2 a skutočnosť, že EGFR a ALK pozitivita boli medzi exklúznymi kritériami v ďalších štúdiách imunoterapie v 1. línii.

Druhá úspešná štúdia s atezolizumabom v kombinácii s chemoterapiou nab-paklitaxel a karboplatina vs samotná chemoterapia viedla takisto k registrácii trojkombinácie a rozšírila možnosti liečby pokročilého neskvamózneho NSCLC (tabuľka 5) (33). Zaujímavá je, samozrejme, pravdepodobnosť dlhodobého prežitia kombináciami CPI + chemoterapia. Zatiaľ sú známe iba údaje o 2-ročnom prežití: pembrolizumab s pemetrexedom a platinou: 45,5 %, atezolizumab v schéme ABCP: 45,1 %, atezolizumab s nab-paklitaxelom a karboplatinou: 39,6 %. V kontrolnom ramene týchto štúdií samotná chemoterapia (u časti pacientov s imunoterapiou v 2. línii liečby) docielila 2-ročné prežitie od 29,9 % do 35,1 % (30 – 35). Predbežné výsledky štúdie IMpower 132 porovnávajúcej trojkombináciu atezolizumab, pemetrexed, platina (APP) vs samotná chemoterapia (PP) boli publikované v roku 2018 (35). Zlepšenie PFS s APP vs PP bolo: medián: 7,6 vs 5,2 mes., HR: 0,596, 95 % CI: 0,494 – 0,719, $p < 0,0001$. OS pri „nezrelých údajoch“, medián sledovania 14,8 mes., bolo zlepšené iba numericky – medián 18,1 vs. 13,6 mes. HR: 0,813, 95 % CI: 0,644 – 1,025, $p = 0,0797$). Finálne výsledky sa očakávajú.

Kombinácie CPI pri pokročilom NSCLC

Kombinácie PD-L1 alebo PD1 a CTLA-4 CPI boli predmetom klinického výskumu vo viacerých štúdiách fázy III pri pokročilom NSCLC. Kombinácia

durvalumabu a tremelimumabu bola skúmaná po zlyhaní chemoterapie (štúdia ARCTIC) a aj v prvej línii liečby (MYSTIC, NEPTUNE), ale primárne ciele štúdií, hlavne OS v definovaných skupinách, neboli docielené, resp. neboli docielené v miere, ktorá by mohla viesť k registrácii regulačnými úradmi (17, 36 – 38). Nedávno boli publikované prvé informácie zo štúdie POSEIDON o zlepšení PFS kombináciou durvalumabu a tremelimumabu s chemoterapiou (na báze platiny) a durvalumabu s chemoterapiou oproti chemoterapii samotnej, v roku 2020 sa očakávajú výsledky OS (39). Štúdia CheckMate 227 je jednou z najdiskutovanejších štúdií pri pokročilom NSCLC. V troch ramenách štúdie sú skúmané kombinácie nivolumabu s ipilimumabom alebo s chemoterapiou na báze platiny oproti samotnej chemoterapii (40, 41). EMA oznámila 28. februára 2020 stiahnutie žiadosti výrobcu lieku o registráciu kombinácie nivolumab a ipilimumab pri pokročilom NSCLC v prvej línii liečby (42). Už predtým však EMA vypracovala zamietavé stanovisko a (presvedčivú) zdôvodňujúcu správu – 143 strán zaujímavého čítania pre každého, kto sa zaujíma o liečbu karcinómu pľúc (43). Na druhej strane FDA udelila status prioritného posúdenia výsledkom úspešnej štúdie fázy 3 CheckMate -9LA, v ktorej kombinácia nivolumabu, ipilimumabu a dvoch cyklov chemoterapie oproti kombinovanej chemoterapii (4 cykly, prípadne udržiavacia liečba pemetrexedom) dosiahla primárny cieľ – zlepšenie OS a EMA tiež prijala žiadosť výrobcu liekov (44). Publikácia podrobných výsledkov štúdie sa očakáva zrejme na konferencii ASCO 2020.

CPI pri NSCLC v štádiu III

V súčasnosti dochádza k posunu imunoterapie do včasnejších štádií karcinómu pľúc. Prvou úspešnou štúdiou fázy 3 je PACIFIC (45). Boli do nej zaradení pacienti s lokálne pokročilým, neresekovateľným NSCLC v štádiu III, bez progresie ochorenia po súbežnej chemoradioterapii (CRT) s najmenej dvoma cyklami chemoterapie na báze platiny. Zaradenie do štúdie bolo do 42 dní od ukončenia CRT, v pomere 2 : 1 k udržiavacej liečbe durvalumabom alebo placebom, raz za

dva týždne, 12 mesiacov. Primárne ciele boli PFS (určené nezávislým centrálnym hodnotením) a OS. Výsledky: durvalumab vs placebo: PFS: medián 17,2 mes. (95 % CI: 13,1 – 23,9) vs 5,6 mes. (95 % CI: 4,6 – 7,7), OS medián nebol dosiahnutý (95 % CI: 38,4 – neudaný), vs. 29,1 mes. (95 % CI: 22,1 – 35,1), HR: 0,69, 95 % CI: 0,55 – 0,86. Prežitie 3 rokov: 57 % vs 43,5 % (46). Toxicita liečby bola podobná v oboch ramenách štúdie (45, 46). Pacientmi oznamované výsledky (PRO, s použitím dotazníkov kvality života EORTC) sa medzi študijnými skupinami takisto nelíšili – významné predĺženie PFS a OS teda nebolo docielené na úkor kvality života (47). Štúdia PACIFIC nebola dizajnovaná na posúdenie výsledkov podľa PD-L1 expresie. Testovanie PD-L1 nebolo podmienkou na vstup do štúdie, a tak iba 63 % účastníkov malo nádorové vzorky vhodné na testovanie. Vzorky nádoru boli získané pred CRT a neodrážali možné zmeny po CRT. Benefit liečby durvalumabom bol pozorovaný bez ohľadu na expresiu PD-L1 s výnimkou skupiny s PD-L1 menej ako 1 %. Zo 713 pacientov malo takúto nízku expresiu PD-L1 iba 148. Analýzy výsledkov podľa PD-L1 expresie boli doplnené na požiadanie EMA a výsledok, o ktorom sa doteraz diskutuje, bol, že EMA obmedzila liečbu durvalumabom na pacientov s PD-L1 expresiou 1 % a viac.

V súčasnosti prebieha štúdia fázy 3, PACIFIC 2, v ktorej začína podávanie durvalumabu už s CRT (48).

Záver

Imunoterapia s CPI v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe s chemoterapiou, preferenčne v 1. línii liečby, je dnes štandardom pri pokročilom NSCLC. Podobne je štandardom aj pri NSCLC v štádiu III, zatiaľ ako udržiavacia liečba po CRT. Popri cielej liečbe je najvýznamnejším pokrokom v liečbe NSCLC a rozširuje počet pacientov, u ktorých sa ochorenie, kedysi vedúce k rýchlemu úmrtiu, mení na chronické ochorenie, so zachovanou kvalitou života.

Literatúra

1. Černá M. Inhibitory imunitných kontrolných bodov v systémovej liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc. *Onkológia* (Bratisl.). 2015;10(6):358-362.

- Beržinec P. Imunoterapia karcinómu pľúc. *Onkológia* (Bratisl.). 2016;11(4):204-207.
- Lešková J. Nežiaduce účinky imunoterapie a ich ma-
nažment. *Onkológia* (Bratisl.). 2018;13(2):102-107.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135.
- Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3924-3933.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
- Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1580-1590.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.
- Satouchi M, Fehrenbacher L, Cobol M, et al. Long-Term Survival in Atezolizumab-Treated Patients with 2L+ NSCLC from Ph III Randomized OAK Study. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):suppl. S1794.
- Reck M, Taylor F, Penrod JR, et al. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol*. 2018;13(2):194-204.
- Barlesi F, Garon EB, Kim DW, et al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: A Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1-Expressing NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2019;14(5):793-801.
- Bordonni R, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Patient-Reported Outcomes in OAK: A Phase III Study of Atezolizumab Versus Docetaxel in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(5):441-449.
- Tan PS, Aguiar P Jr, Haaland B, Lopes G. Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer - A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer*. 2018;115:84-88.
- Gettinger S, Borghaei H, Brahmer J, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase 3 trials CheckMate 017/057: nivolumab vs docetaxel in previously treated NSCLC. Abstracts, IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer. OA14.04.
- Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2018;19(11):e581]. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1468-1479.
- Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, et al. ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(5):609-618.
- Singhi EK, Horn L, Sequist LV, et al. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ALK-Rearranged Populations. ASCO Educational Book. 2019;(39):187-197.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.

20. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. 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.
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537-546.
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 3-year survival update: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Abstracts, IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer. OA14.0.
23. D. Spigel D, de Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (tx) in PD-L1–selected NSCLC. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 5):v915.
24. Fowler M. FDA Grants Priority Review to Atezolizumab to Treat Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *cancernetwork.com*. February 19, 2020. Dostupné na: <<https://www.cancernetwork.com/news/fda-grants-priority-review-atezolizumab-treat-advanced-non-small-cell-lung-cancer>>. Citované 10.05.2020.
25. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415-2426.
26. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Apr 9:e200237. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0237. Epub ahead of print.
27. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.
28. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) in metastatic squamous NSCLC: final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 5):v851.
29. Jotte R, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, et al. IMpower131: Final OS Results of Carboplatin + Nab-Paclitaxel ± Atezolizumab in Advanced Squamous NSCLC. *WCLC 2019*. IASLC Virtual Library. Dostupné na: <https://library.iaslc.org/virtual-library-search?product_id=15&author=Jotte>. Citované 13.05.2020.
30. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517.
31. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-2301.
32. Socinski MA, Mok TSK, Nishio M, et al. IMpower150 final analysis: Efficacy of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) and chemotherapy in first-line (1L) metastatic nonsquamous (nsq) non-small cell lung cancer (NSCLC) across key subgroups. *AACR Virtual Meetin 2020*. Dostupné na: <<https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9045/presentation/10719>>. Citované 10.05.2020.
33. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):924-937.
34. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):387-397.
35. Papadimitrakopoulou VA, Cobo M, Bordoni R et al. IMpower132: PFS and safety results with 1L atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. *WCLC 2019*. IASLC Virtual Library. Dostupné na: <https://library.iaslc.org/virtual-library-search?product_id=10&author=Papadimitrakopoulou>. Citované 13.05.2020.
36. Planchard D, Reinmuth N, Orlov S, et al. ARCTIC: durvalumab with or without tremelimumab as third-line or later treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(5):609-618.
37. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *JAMA Oncol*. 2020; e200237. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0237
38. AstraZeneca. Update on the Phase III NEPTUNE trial of Imfnczi plus tremelimumab in stage IV non-small cell lung cancer [press release]. Posted August 21, 2019. <https://bit.ly/2Zdd5Zu>. Citované 09.05.2020
39. Columbus G. Durvalumab Regimens Improve PFS in Frontline Metastatic NSCLC. Dostupné na: <<https://www.onclive.com/web-exclusives/durvalumab-regimens-improve-pfs-in-frontline-metastatic-nsclc>>. Posted October 28 2019. Citované 11.05.2020.
40. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093-2104.
41. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-2031.
42. European Medicines Agency, 28 February 2020. Withdrawal of application to change the marketing authorisation for Opdivo (nivolumab) and Yervoy (ipilimumab). Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/withdrawal-application-change-marketing-authorisation-opdivo-nivolumab-yervoy-ipilimumab_en.pdf>. Citované 11.05.2020
43. European Medicines Agency. Withdrawal assessment report Opdivo (nivolumab) Yervoy (ipilimumab). EMA/CHMP/193977/2020. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-opdivo-yervoy-ws/1372_en.pdf>. Citované 11.05.2020
44. Fowler M. FDA Grants Priority Review to Nivolumab Plus Ipilimumab to Treat NSCLC. Dostupné na: <<https://www.cancernetwork.com/news/fda-grants-priority-review-nivolumab-plus-ipilimumab-treat-nsclc>>. Posted April 8, 2020. Citované 12.05.2020
45. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929.
46. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol*. 2020;15(2):288-293.
47. Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1670-1680.
48. Bradley JD, Nishio M, Okamoto I, et al. PACIFIC-2: Phase 3 study of concurrent durvalumab and platinum-based chemoradiotherapy in patients with unresectable, stage III NSCLC. *J Clin Oncol* 2019. 37, 15, suppl. Abstr. TPS8573. Dostupné na: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS8573>. Citované 12.05.2020

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie
Špecializovaná nemocnica sv.
Svorada Zobor
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
berzinec@snzobor.sk

