

Nerezektabilios piktybinės pleuros mezoteliomos pirmaeilis gydymas nivolumabu ir ipilimumabu

FIRST LINE TREATMENT OF UNRESECTABLE MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA WITH NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pastaraisiais metais imuninės kontrolės taškų inhibitoriai, kurių veikimas pagrįstas priešnavikinio imuninio atsako atkūrimu, labai pakeitė įvairių lokalizacijų vėžio gydymą. Klinikinių tyrimų duomenimis, nivolumabo ir ipilimumabo derinys pagerina bendrojo išgyvenamumo rezultatus melanomos, inkstų naviko ir nesmulkių ląstelių plaučių karcinomos atveju. Šiame straipsnyje pateikiami trečiosios fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo CheckMate 743 duomenys, gauti vertinant nivolumabo ir ipilimumabo veiksmingumą ir saugumą pirmos eilės nerezektabilios piktybinės pleuros mezoteliomos (PPM) gydymui, lyginant su standartine chemoterapija platinos pagrindu ir pemetreksedu. Į klinikinį tyrimą įtraukta 713 pacientų, iš kurių 605 atitiko kriterijus ir atsitiktine tvarka paskirti į nivolumabo ir ipilimumabo grupę (n = 303) arba chemoterapijos grupę. Tarpinės analizės duomenimis, nivolumabas ir ipilimumabas statistiškai reikšmingai pagerino bendrąjį išgyvenamumą, lyginant su chemoterapijos grupe. Remiantis šiais rezultatais Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Maisto ir vaistų administracija ir Europos vaistų agentūra nivolumabo ir ipilimumabo derinį patvirtino pirmaeiliam neoperabilios PPM gydymui.

Reikšminiai žodžiai: ipilimumabas, nivolumabas, piktybinė pleuros mezotelioma (PPM), imunoterapija.

Summary. Over the past years, immune checkpoint inhibitors, which restore endogenous antitumour immune response, have radically changed the therapy paradigm of various localisation cancer. Nivolumab plus ipilimumab has shown durable overall survival benefit in melanoma, renal cell carcinoma and in non-small cell lung cancer. We present open-label, randomly assigned, phase 3 study CheckMate 743 results. The aim of this study was to evaluate nivolumab plus ipilimumab efficacy and safety for first-line unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM) compared with platinum plus pemetrexed chemotherapy. The clinical trial enrolled 713 patients, of whom 605 met the criteria and were randomized to either the nivolumab plus ipilimumab group (n = 303) or the chemotherapy group. At the prespecified interim analysis, nivolumab plus ipilimumab significantly extended overall survival versus chemotherapy. According to this data, nivolumab plus ipilimumab has been approved in the USA for previously untreated unresectable MPM.

Keywords: ipilimumab, nivolumab, malignant pleural mesothelioma, immunotherapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1026>

IVADAS

Piktybinė pleuros mezotelioma (PPM) – tai retas piktybinis pleuros navikas, kuriam būdinga agresyvi ligos eiga ir greitas progresavimas, todėl diagnozės nustatymo metu didžiąjai daliai pacientų nebegalimas operacinis gydymas, o penkerių metų išgyvenamumas siekia vos 10 proc. [1, 2]. Sergamumas PPM Lietuvoje nėra tiksliai žinomas, o pasaulyje įvairių literatūros šaltinių duomenimis siekia nuo 0,5 iki 2 atvejų 100 000 gyventojų. Žinoma, kad paciento amžius, lytis, ligos stadija, naviko piktybiškumas ir histologija yra nepriklausomi prognostiniai veiksniai. Išskiriamas epitelioidinis ir neepitelioidinis (sarkominis ir mišrus) histologiniai PPM potipiai. Neepitelioidinė mezotelioma yra nustatoma rečiau, tačiau susijusi su blogesne prognoze, lyginant su epitelioidiniu potipiu [1–3]. Iki

2020 m. chemoterapija platinos pagrindu kartu su antimetabolitais, folio rūgšties analogais, tokiais kaip pemetreksedas, buvo vienintelis patvirtintas pirmaeilis PPM gydymas nuo pat 2004 m. [4, 5]. Nepaisant šio chemoterapinio gydymo, ilgalaikio išgyvenamumo rezultatai išliko prasti [6–9], todėl ieškant veiksmingesnio gydymo kombinacijų, prie minėtos chemoterapijos schemas pridėtas bevacizumabas [10]. Tačiau ši gydymo schema nebuvo patvirtinta, tad išlieka neatidėliotinas naujo, veiksmingesnio PPM gydymo varianto poreikis.

Nivolumabas (žmogaus anti PD-1 (angl. *programmed cell death protein 1*) IgG4 monokloninis antikūnas) ir ipilimumabas (monokloninis antikūnas prieš citotoksinio T limfocito molekulę CTLA-4) – vaistai, turintys skirtingą, tačiau vienas kitą papildantį vei-

kimo mechanizmą. Ipilimumabas skatina T ląstelių proliferaciją ir *de novo* priešnavikinį T ląstelių atsaką, įskaitant ir atminties T ląsteles. O nivolumabas atkuria jau egzistuojančių T ląstelių priešnavikinį poveikį [11]. Nivolumabas kartu su ipilimumabu yra patvirtinti įvairių lokalizacijų piktybinių navikų gydymui [12, 13]. Klinikinių tyrimų duomenimis, ši dviejų imunoterapijų vaistų kombinacija pagerina ilgalaikį bendrąjį išgyvenamumą melanomos [14], inkstų vėžio [15] ir nesmulkių ląstelių plaučių karcinomos (NSLKP) [16] atveju. Be to, remiantis Nacionalinio visuotinio vėžio instituto (angl. *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)) rekomendacijomis, nivolumabas kartu su ipilimumabu arba be jo yra rekomenduojamas antros ir vėlesnės eilės PPM gydymui (2A įrodymų lygmuo) [17, 18].

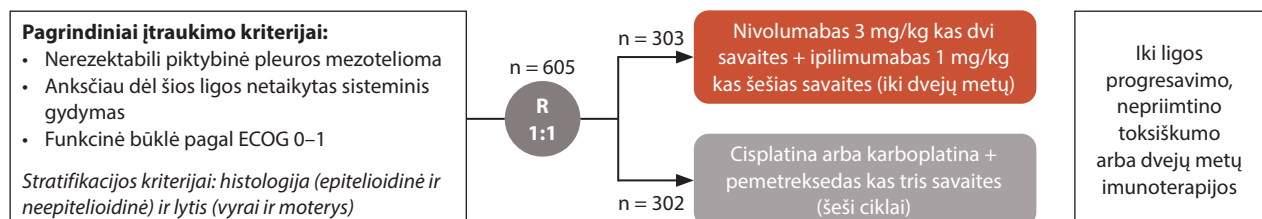
CheckMate 743 yra trečios fazės, atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu vertintas nivolumabo kartu su ipilimumabu veiksmingumas ir saugumas pirmos eilės nerezektabilios PPM gydymui, lyginant su standartine chemoterapija platinos pagrindu ir pemetreksedu. Remiantis šio klinikinio tyrimo tarpinės analizės duomenimis, nivolumabo ir ipilimumabo derinį patvirtino JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) ir Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) [12, 13]. Be to, NCCN rekomendacijose nivolumabas ir ipilimumabas siūlomi pirmos eilės (2A įrodymų lygmuo) gydymui pacientams, kuriems patvirtinta neepitelioidinė (mišri arba sarkomatoidinė) PPM, tačiau šis gydymas gali būti skiriamas ir epitelioidinės PPM gydymui.

TYRIMO DIZAINAS

Trečios fazės atviro atsitiktinių imčių CheckMate 743 klinikinio tyrimo metu buvo vertintas dvigubos imunoterapijos – nivolumabo su ipilimumabu veiksmingumas ir saugumas pirmos eilės nerezektabilios PPM gydymui, lyginant su standartine chemoterapija. Į šį klinikinį tyrimą įtraukta 713 asmenų, ne jaunesnių nei 18 metų, kuriems histologiškai patvirtinta nerezektabilė PPM. Tiriamieji turėjo būti geros funkcinės būklės (pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę 0–1 balai) [19]. Jei pacientams taikyta paliatyvi

spindulinė terapija, ji turėjo būti baigta ne mažiau nei dvi savaitės iki tyrimo pradžios ir privalėjo neturėti liekamųjų toksiškumo požymių. Turėjo būti galimas ligos vertinimas pagal modifikuotą RECIST (angl. *Modified Response Criteria in Solid tumors*, mRECIST) [20], pritaikytą PPM, arba remiantis RECIST 1.1 versija (tuo atveju, kai išmatuojami taikiniai buvo ne pleuroje, o už jos ribų). Privalėjo būti pateikti naviko mėginiai, tinkami programuotos ląstelės žūties ligando 1 (angl. *Programmed Cell Death Ligand 1*, PD-L1) ištyrimui, o laboratorinių tyrimų duomenimis turėjo būti adekvati kitų organų veikla. Neįtraukimo į klinikinį tyrimą kriterijai: nustatytos metastazės galvos smegenyse (išskyrus tuos atvejus, kai taikytas operacinis gydymas arba stereotaksinė spindulinė terapija ir nėra klinikinio simptomų ir ligos progresavimo požymių 3 mėn. iki įtraukimo į klinikinį tyrimą); aktyvi autoimuninė liga; ankstesnis gydymas taikinių terapija arba vaistais, veikiančiais T ląstelių stimuliaciją; nustatyta pirminė pilvaplvėvės, perikardo arba sėklidės dangalų mezotelioma; sutrikusi kraujodaros, inkstų arba kepenų funkcija; patvirtinta žmogaus imunodeficito viruso infekcija; nustatyta plaučių liga, sukianti simptomus arba galinti apsunkinti galimai besivystančio vaistų toksiškumo radiologinių vaizdų vertinimą; nustatytas naujas kitos lokalizacijos onkologinis susirgimas arba nuo remisijos praėjo mažiau nei treji metai; skiriamas sisteminis gydymas gliukokortikoidais arba imunosupresinis gydymas per 14 dienų iki pirmos klinikinio tyrimo vaisto dozės.

Pacientai buvo atrinkti atsitiktine tvarka santykiu 1:1 į dvi gydymo grupes: nivolumabo su ipilimumabu grupę ir chemoterapijos grupę (1 pav.). Atliktas vertinimas atsižvelgiant į lytį ir histologiją (epitelioidinė ir neepitelioidinė (sarkomatoidinė ir mišri) PPM). Pacientams, patekusiems į eksperimentinę grupę, skirtas gydymas nivolumabu (3 mg/kg kas dvi savaites) ir ipilimumabu (1 mg/kg kas šešias savaites), gydymas tęstas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo arba dvejų metų gydymo trukmės. Pacientams, patekusiems į chemoterapinio gydymo grupę, skirta chemoterapija cisplatina arba karboplatina ir pemetreksedu kas tris savaites iki šešių kursų, ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo. Vaizdiniai tyrimai naviko



1 pav. CheckMate 743 tyrimo dizainas

Duomenų gavimo data 2020 m. balandžio 3 d., vidutinė sekimo trukmė 29,7 mėn.

ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; R – santykis.

Farmakoterapija

vertinimui buvo atliekami kas šešias savaites pirmuosius 12 mėn., vėliau tęsiant kontrolę kas 12 savaičių iki ligos progresavimo patvirtinimo (remiantis mRECIST arba RECIST 1.1 versija).

Pirminis CheckMate 743 klinikinio tyrimo tikslas – bendrasis išgyvenamumas. Antriniais tikslais: išgyvenamumas be ligos progresavimo, objektyvaus atsako dažnis, laikas iki atsako, atsako trukmė ir ligos kontrolė visiems pacientams, atsitiktinai atrinktiems į gydymo grupes, taip pat bendrasis išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnis, atsižvelgiant į PD-L1 raišką. Galutiniai tyrimo tikslai buvo saugumas ir gydymo toleravimas.

Klinikinio tyrimo protokolas numatė tarpinę ir galutinę duomenų analizę. Tačiau remiantis nepriklausomo duomenų stebėjimo komiteto (angl. *independent Data Monitoring Committee*) rekomendacijomis, klinikinis tyrimas atitiko pagrindinį tikslą tarpinės analizės metu, todėl nulinė hipotezė buvo atmesta ir ši analizė laikoma galutine.

REZULTATAI

Nuo 2016 m. lapkričio iki 2018 m. balandžio į klinikinį tyrimą įtraukta 713 pacientų, iš kurių 605 atitiko kriterijus ir atsitiktine tvarka paskirti į nivolumabo ir ipilimumabo grupę (n = 303) arba chemoterapijos grupę (n = 302). 300 dalyvių nivolumabo ir ipilimumabo grupėje ir 284 dalyviai chemoterapijos grupėje gavo bent vieną numatyto gydymo dozę. Atliekant duomenų analizę (duomenų gavimo data 2020 m. balandžio 3 d.) bendrojo išgyvenamumo stebėsenos mediana buvo 29,7 mėn. (tarpkvartilinis plotis 26,7–32,9), o mažiausia bendrojo išgyvenamumo stebėsenos trukmė – 22,1 mėn. Pagrindinės charakteristikos tarp grupių buvo gerai subalansuotos (1 lentelė).

Duomenų vertinimo metu chemoterapijos grupėje gydymas baigtas visiems pacientams, o nivolumabo ir ipilimumabo grupėje 2 proc. pacientų gydymas dar buvo tęsiamas. Tik 8 proc. pacientų praveistas dvejų metų trukmės imunoterapinis gydymas. O chemoterapijos grupėje 62 proc. pacientų buvo praveisti šeši chemoterapijos kursai. Abiejose grupėse dažniausia gydymo nutraukimo priežastis – ligos progresavimas ir vaistų toksiskumas, atitinkamai 61 proc. ir 20 proc. nivolumabo ir ipilimumabo grupėje bei 16 proc. ir 8 proc. chemoterapijos grupėje. Vidutinė gydymo trukmė siekė 5,6 mėn. nivolumabo ir ipilimumabo grupėje ir 3,5 mėn. chemoterapijos grupėje.

Remiantis CheckMate 743 tyrimo duomenimis, patvirtinta, kad nivolumabas su ipilimumabu statistiškai reikšmingai prailgina vidutinį bendrąjį išgyvenamumą, kuris imunoterapijos grupėje siekė 18,1 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 16,8–21,4), palyginus su 14,1 mėn. (95 proc. PI 12,4–16,2) trukme chemoterapijos grupėje (šansų santykis (ŠS) 0,74 (96,6 proc.

PI 0,60–0,91; p = 0,0020; 2 pav.)). Vienų metų išgyvenamumas atitinkamai buvo 68 proc. (95 proc. PI 62,3–72,8) ir 58 proc. (95 proc. PI 51,7–63,2). Dvejų metų išgyvenamumas atitinkamai siekė 41 proc. (95 proc. PI 35,1–46,5) ir 27 proc. (95 proc. PI 21,9–32,4). Bendrasis išgyvenamumas buvo panašus tarp chemoterapijos šakų: bendrojo išgyvenamumo mediana taikant gydymą cisplatina ir pemetreksedu buvo 13,7 mėn. (95 proc. PI 11,8–17,9), karboplatina ir pemetreksedu – 15,0 mėn. (95 proc. PI 12,2–17,9). Geresni bendrojo išgyvenamumo rezultatai matyti daugumoje gydymo nivolumabu ir ipilimumabu šakos pogrupių, išskyrus ≥ 75 metų amžiaus pacientų pogrupį. Bendrojo išgyvenamumo rezultatai, nepriklausomai nuo histologijos tipo, buvo geresni nivolumabo ir ipilimumabo grupėje, lyginant su chemoterapijos

1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys

	Nivolumabas ir ipilimumabas (n = 303)	Chemoterapija (n = 302)
Amžius, metais (mediana)		
< 65	69 (65–75)	69 (62–75)
≥ 65 ir < 78	71 (23)	96 (32)
≥ 75	154 (51)	127 (42)
	78 (26)	79 (26)
Lytis, n (proc.)		
Vyrai	234 (77)	233 (77)
Moterys	69 (23)	69 (23)
Regionas, n (proc.)		
Šiaurės Amerika	32 (11)	27 (9)
Europa	177 (58)	175 (58)
Azija	26 (9)	39 (13)
Likęs pasaulis	68 (22)	61 (20)
ECOG, n (proc.)		
0	114 (38)	128 (42)
1	189 (62)	173 (57)
Rūkytas, n (proc.)		
Rūkantis arba rūkę	173 (57)	171 (57)
Nerūkantis	127 (42)	122 (40)
Nežinoma	3 (1)	9 (3)
Histologija, n (proc.)		
Epitelioidinė	229 (76)	227 (75)
Neepitelioidinė	74 (24)	75 (25)
Sarkomatoidinė	35 (12)	36 (12)
Mišri ir kita	39 (13)	39 (13)
Ligos stadija, n (proc.)		
1	12 (4)	20 (7)
2	23 (8)	22 (7)
3	103 (34)	106 (35)
4	160 (53)	149 (49)
Nežinoma	5 (2)	5 (2)
Ankstesnis vėžio gydymas, n (proc.)		
Spindulinė terapija	29 (10)	28 (9)
Sisteminis gydymas	1 (< 1)	0
PD-L1 raiška, n (proc.)		
Kiekybiškai įvertinta	289 (95)	297 (98)
< 1 proc.	57 / 289 (20)	78 / 297 (26)
≥ 1 proc.	232 / 289 (80)	219 / 297 (74)

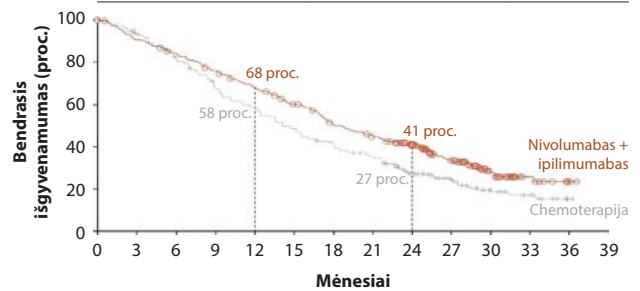
PD-L1 – programuotos ląstelės žūties ligandas 1.

grupe (3 pav.). Tačiau nustatytas ryšys tarp geresnio atsako į gydymą ir neepitelioidinės PPM histologijos (ŠS 0,46; 95 proc., PI 0,31–0,68) nei esant nustatytai epitelioidinei histologijai (ŠS 0,86; 95 proc. PI 0,69–1,08). Vidutinis bendrasis išgyvenamumas nivolumabo ir ipilimumabo grupėje buvo panašus tarp neepitelioidinio ir epitelioidinio histologijos potipių, atitinkamai 18,1 mėn. ir 18,7 mėn., kaip ir dvejų metų išgyvenamumas – atitinkamai 38 proc. ir 42 proc. Priešingai chemoterapijos grupėje, kur vidutinis bendrasis išgyvenamumas reikšmingai skyrėsi tarp neepitelioidinio ir epitelioidinio histologijos potipių (8,8 mėn., lyginant su 16,5 mėn.) kaip ir dvejų metų išgyvenamumas (8 proc., lyginant su 33 proc.) ir buvo geresnis esant epitelioidinei PPM.

Atsižvelgiant į PD-L1 raišką ant navikinių ląstelių nivolumabo ir ipilimumabo grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe, geresni bendrojo išgyvenamumo rezultatai nustatyti pacientams, kurių PD-L1 raiška buvo ≥ 1 proc. (ŠS 0,69; 95 proc. PI 0,55–0,87), lyginant su tais pacientais, kurių PD-L1 raiška < 1 proc. (ŠS 0,94; 95 proc. PI 0,62–1,40) (4 pav.). Nepaisant to, vidutinis bendrasis išgyvenamumas nivolumabo ir ipilimumabo grupėje buvo panašus tarp pacientų abiejose grupėse: 18,0 mėn. (95 proc. PI 16,8–21,5), esant PD-L1 raiškai ≥ 1 proc., ir 17,3 mėn. (95 proc. PI 10,1–24,3), esant PD-L1 raiškai < 1 proc.; vienų metų išgyvenamumo rodiklis atitinkamai buvo 70 proc. (95 proc. PI 63,4–75,3) ir 59 proc. (95 proc. PI 45,5–70,9), o dvejų metų išgyvenamumas siekė 41 proc. (95 proc. PI 34,3–47,2) ir 39 proc. (95 proc. PI 25,9–51,3). Vidutinis bendrasis išgyvenamumas chemoterapijos grupėje skyrėsi tarp pacientų, kurių PD-L1 raiška buvo ≥ 1 proc. (13,3 mėn.; 95 proc. PI 11,6–15,4) ir < 1 proc. (16,5 mėn.; 95 proc. PI 13,4–20,5); vienų metų išgyvenamumas atitinkamai siekė 55 proc. (95 proc. PI 48,2–61,8) ir 64 proc. (95 proc. PI 52,3–73,9), o dvejų metų išgyvenamumas, atitinkamai, 28 proc. (95 proc. PI 22,1–34,7) ir 25 proc. (95 proc. PI 15,5–35,0).

Atliekant vidutinio išgyvenamumo be ligos progresavimo vertinimą, trumpiausias stebėsenos laikas buvo 19,8 mėn. Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo panašus tarp gydymo šakų:

	Nivolumabas + ipilimumabas (n = 303)	Chemoterapija (n = 302)
Mediana, mėn. (95 proc. PI)	18,1 (16,8–21,4)	14,1 (12,4–16,2)
ŠS (96,6 proc. PI) p reikšmė	0,74 (0,60–0,91)	0,002



Rizikos pacientai

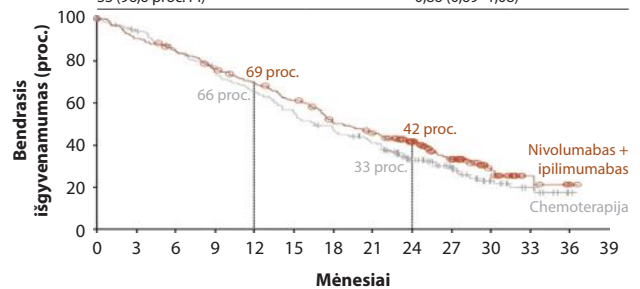
	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Nivolumabas + ipilimumabas	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chemoterapija	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

2 pav. Bendrasis išgyvenamumas

Mažiausia stebėsenos trukmė 22,1 mėn.; stebėsenos mediana 29,7 mėn. Tolsnis sisteminis gydymas skirtas 44 proc. nivolumabo ir ipilimumabo grupės pacientų ir 41 proc. chemoterapijos grupės pacientų.

A

	Nivolumabas + ipilimumabas (n = 229)	Chemoterapija (n = 302)
Mediana, mėn. (95 proc. PI)	18,7 (16,9–22,0)	16,5 (14,9–20,5)
ŠS (96,6 proc. PI)	0,86 (0,69–1,08)	

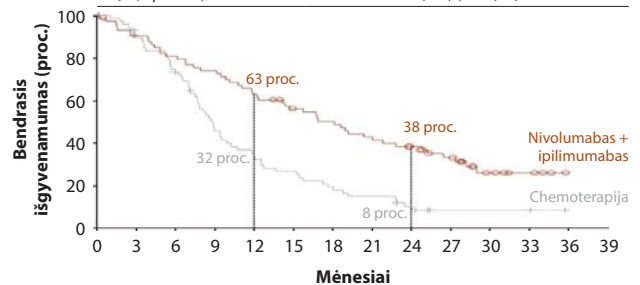


Rizikos pacientai

	229	207	192	172	154	135	109	96	77	47	22	6	2	0
Nivolumabas + ipilimumabas	229	207	192	172	154	135	109	96	77	47	22	6	2	0
Chemoterapija	227	204	182	159	140	118	101	85	57	36	18	9	1	0

B

	Nivolumabas + ipilimumabas (n = 74)	Chemoterapija (n = 75)
Mediana, mėn. (95 proc. PI)	18,1 (12,2–22,8)	8,8 (7,4–10,2)
ŠS (96,6 proc. PI)	0,46 (0,31–0,68)	



Rizikos pacientai

	74	66	59	54	46	38	34	28	24	18	8	5	0	0
Nivolumabas + ipilimumabas	74	66	59	54	46	38	34	28	24	18	8	5	0	0
Chemoterapija	75	64	51	31	22	18	12	10	5	2	2	2	0	0

3 pav. Bendrasis išgyvenamumas, remiantis histologijos potipiu

Mažiausia stebėsenos trukmė 22,1 mėn.; stebėsenos mediana 29,7 mėn. Pacientai stratifikuoti pagal naviko histologiją: epitelioidinė ir neepitelioidinė PPM. Bendrojo išgyvenamumo ŠS epitelioidinės ir neepitelioidinės PPM atvejais: nivolumabo + ipilimumabo grupėje 0,93 (95 proc. PI 0,68–128), chemoterapijos grupėje 0,47 (0,35–0,63). ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; PPM – piktybinė pleuros mezotelioma.

Farmakoterapija

6,8 mėn. (95 proc. PI 5,6–7,4), taikant gydymą nivolumabu ir ipilimumabu, ir 7,2 mėn. (95 proc. PI 6,9–8,0), taikant chemoterapinį gydymą (ŠS 1,00; 95 proc. PI 0,82–1,21). Tačiau dvejų metų išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai buvo geresni nivolumabo ir ipilimumabo grupėje (16 proc.; 95 proc. PI 11,7–21,5), lyginant su chemoterapijos grupe (7 proc.; 95 proc. PI 4,0–11,7) (5 pav.).

Objektyvus atsakas patvirtintas 40 proc. nivolumabo ir ipilimumabo grupėje ir 43 proc. chemoterapijos grupėje (2 lentelė). Visiškas atsakas į gydymą nustatytas tik nivolumabo ir ipilimumabo gydymo grupėje – 2 proc. pacientų. Vidutinė atsako trukmė tarp visų patvirtinto atsako pacientų buvo 11,0 mėn. (95 proc. PI 8,1–16,5) nivolumabo ir ipilimumabo gydymo grupėje, lyginant su 6,7 mėn. (95 proc. PI 5,3–7,1) chemoterapijos grupėje (6 pav.). Dvejų metų atsako trukmė buvo 32 proc. (95 proc. PI 23–41) nivolumabo ir ipilimumabo grupėje, lyginant su 8 proc. (95 proc. PI 3–15) chemoterapijos grupėje.

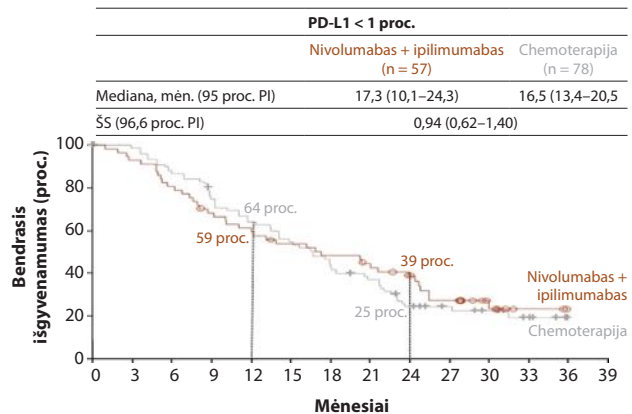
SAUGUMAS

Remiantis klinikinio tyrimo CheckMate 743 duomenimis, skiriant gydymą nivolumabo ir ipilimumabo deriniu, saugumo rezultatai atitiko ankstesnių klinikinių tyrimų duomenis, kuomet minėta vaistų kombinacija skirta NSLPK gydymui atitinkama doze ir dažniu. Naujų saugumo reikalavimų nenustatyta.

Duomenų analizės metu iš 300 pacientų, kurių gydymui buvo skiriamas nivolumabas su ipilimumabu, 28 pacientams (9 proc. pacientų, gydytų nivolumabu ir ipilimumabu) gydymas buvo nutrauktas anksčiau. Gydomųjų dozių mažinimas imunoterapijos grupėje nebuvo leidžiamas. Chemoterapijos grupėje iš 31 pacientų buvo mažinama pemetreksedo, 17 proc. cisplatinos ir 41 proc. karboplatinės dozės.

Bet kokio laipsnio nepageidaujami poveikiai nustatyti 80 proc. pacientų, 3–4 laipsnio nepageidaujami poveikiai – 30 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas nivolumabu ir ipilimumabu, ir atitinkamai 82 proc. ir 32 proc. pacientų, gydytų chemoterapija. Bet kurio laipsnio su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai, dėl kurių nutrauktas gydymas, nustatyti 23 proc. pacientų, gydytų nivolumabu ir ipilimumabu,

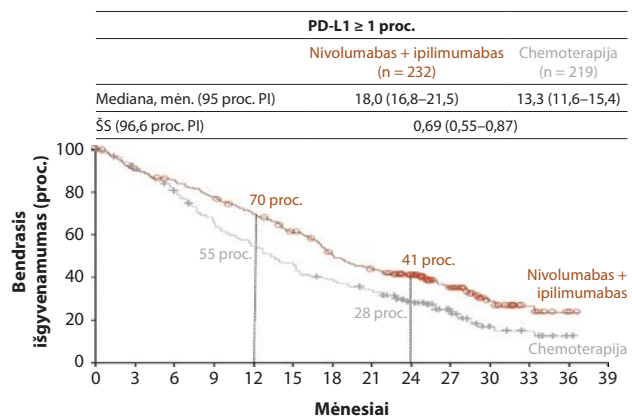
A



Rizikos pacientai

Nivolumabas + ipilimumabas	57	53	46	38	33	29	26	22	18	12	6	2	0	0
Chemoterapija	78	75	67	56	48	41	33	27	17	13	10	5	0	0

B



Rizikos pacientai

Nivolumabas + ipilimumabas	232	207	194	177	157	135	108	93	76	50	24	9	2	0
Chemoterapija	219	188	162	131	111	92	78	66	44	24	9	6	1	0

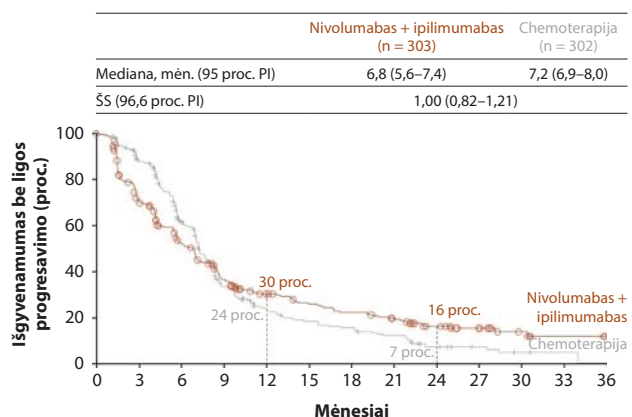
4 pav. Bendrasis išgyvenamumas, priklausomai nuo PD-L1 raiškos

Mažiausia stebėsenos trukmė 22,1 mėn.; stebėsenos mediana 29,7 mėn.

Pacientai nebuvo stratifikuoti pagal PD-L1 raišką.

Bendrojo išgyvenamumo ŠS, esant PD-L1 ≥ 1 ir < 1 proc.: nivolumabas + ipilimumabas 0,87 (95 proc. PI 0,61–1,23); chemoterapija 1,18 (95 proc. PI 0,87–1,60).

ŠS – šansų santykis; PD-L1 – programuotos ląstelės žūties ligandas 1; PI – pasikliautinis intervalas; PPM – piktybinė pleuros mezotelioma.



Rizikos pacientai

Nivolumabas + ipilimumabas	303	198	135	89	64	52	45	36	22	15	7	2	0
Chemoterapija	302	222	144	71	44	33	27	21	10	6	3	1	0

5 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo

Vertintas naudojant mRECIST ir (arba) RECIST 1.1.

PI – pasikliautinis intervalas.

ir 16 proc. pacientų, gydytų chemoterapija. Dažniausi bet kurio laipsnio su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai buvo viduriavimas (21 proc.) nivolumabo ir ipilimumabo grupėje ir pykinimas (37 proc.) chemoterapijos grupėje. Dažniausi bet kurio laipsnio sunkūs su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai buvo kolitas (3 proc.) nivolumabo ir ipilimumabo grupėje ir anemija (2 proc.) chemoterapijos grupėje. Dažniausi bet kurio laipsnio nepageidaujami poveikiai, susiję su imuninės sistemos aktyvumu, buvo susiję su odos (36 proc.) ir virškinamojo trakto (22 proc.) pažeidimu, pacientams, gydytiems nivolumabu ir ipilimumabu. Duomenų analizės metu 66 proc. pacientų, gavusių gydymą nivolumabo ir ipilimumabo deriniu, ir 75 proc. pacientų, gydytų chemoterapija, mirė. Dažniausia mirties priežastis – ligos progresavimas, atitinkamai 61 proc. ir 70 proc. Nivolumabo ir ipilimumabo gydymo grupėje nustatytos trys (1 proc.) su gydymu susijusios mirtys, sąlygotos pneumonito, encefalito ir širdies nepakankamumo. Chemoterapijos grupėje nustatyta 1 (< 1 proc.) su gydymu susijusi mirtis, sąlygota mielosupresijos.

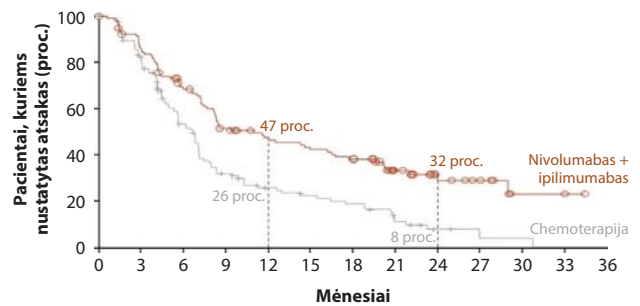
DISKUSIJA

CheckMate 743 yra pirmasis didelės apimties, atsitiktinių imčių, trečiosios fazės klinikinis tyrimas, kurio rezultatais remiantis įrodytas kliniškai ir statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo prailgėjimas taikant gydymą ipilimumabu ir nivolumabu, lyginant su įprastiniu klinikinio gydymo standartu – chemoterapija pirmaeiliam nerezektabilios PPM gydymui. Remiantis šio klinikinio tyrimo rezultatais, 2020 m. spalį FDA ir 2021 m. balandį EMA patvirtino nivolumabo ir ipilimumabo derinį pirmaeiliam nerezektabilios PPM gydymui [12, 13].

Remiantis šio klinikinio tyrimo rezultatais (vertinimas atliktas esant vidutinei 29,7 mėn. stebėsenos trukmei), nivolumabo ir ipilimumabo derinys suteikė ilgalaikį išgyvenamumo prailgėjimą, lyginant su chemoterapija, 50 proc. prailgindamas dvejų metų bendrąjį išgyvenamumą (41 proc., lyginant su 27 proc.). Be to, po dvejų metų gydymo atsakas buvo nustatytas tik 8 proc. pacientų, kuriems skirtas chemoterapinis gydymas, o gydymo nivolumabu ir ipilimumabu grupėje atsakas patvirtintas 32 proc. pacientų.

Vertinant gydymo ipilimumabu ir nivolumabu saugumą, nustatyta, kad nepaisant to, jog 3 ir 4 laipsnio sunkių su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių ir poveikių, sąlygojančių gydymo nutraukimą, dažnis buvo didesnis nivolumabo ir ipilimumabo grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe, dauguma nepa-

Atsako trukmė		
	Nivolumabas + ipilimumabas (n = 120)	Chemoterapija (n = 129)
Mediana, mėn. (95 proc. PI)	11,0 (8,1–16,5)	6,7 (5,3–7,1)



Rizikos pacientai

	120	98	74	54	45	41	37	21	12	8	2	2	0
Nivolumabas + ipilimumabas	120	98	74	54	45	41	37	21	12	8	2	2	0
Chemoterapija	129	99	57	33	23	19	16	8	3	1	1	0	0

6 pav. Atsako trukmė

Vidutinis laikas iki atsako buvo 2,7 mėn. nivolumabo ir ipilimumabo grupėje ir 2,5 mėn. chemoterapijos grupėje.

PI – pasikliautinis intervalas.

2 lentelė. Gydymo atsakas

Gydymo šaka	Nivolumabas ir ipilimumabas (n = 303)	Chemoterapija (n = 302)
Objektyvaus atsako dažnis, n (proc.) 95 proc. PI	120 (40) 34,1–45,4	129 (43) 37,1–48,5
Geriausias bendras atsakas, n (proc.)		
Visiškas atsakas	5 (2)	0
Dalinis atsakas	115 (38)	129 (43)
Stabili liga	112 (37)	125 (41)
Ligos progresavimas	55 (18)	14 (5)
Negalima vertinti	4 (1)	5 (2)
Nėra duomenų	12 (4)	26 (9)
Ligos kontrolės dažnis, n (proc.) 95 proc. PI	232 (77) 71,4–81,2	257 (85) 80,6–88,9
Laikas iki atsako, mėn.		
Mediana	2,7	2,5
Tarpkvartilinis plotis	1,45–3,27	1,41–3,02
Atsako trukmė, mėn.		
Mediana	11,0	6,7
95 proc. PI	8,1–16,5	5,3–7,1
Išgyvenamumas		
Vienų metų išgyvenamumas	47 proc.	26 proc.
95 proc. PI	37–56	18–34
Dvejų metų išgyvenamumas	32 proc.	8 proc.
95 proc. PI	23–41	3–15

n – atvejų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas.

gaidaujamų poveikių buvo suvaldyti skiriant gliukokortikoidus arba palaikomąjį gydymą. Be to, kai su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių dažnis buvo koreguotas atsižvelgiant į gydymo trukmę, bendras nepageidaujamų poveikių, susijusių su gydymu nivolumabu ir ipilimumabu, dažnis buvo mažesnis nei skiriant chemoterapinį gydymą.

Gydymo nivolumabu ir ipilimumabu nauda nustatyta daugumoje vertintų pogrupių, išskyrus 75 metų

Farmakoterapija

ir vyresnius pacientus. Tačiau reikėtų atsižvelgti į tai, kad ši grupė buvo maža ir statistiškai nereikšminga. Svarbu pažymėti, kad gydymo nauda buvo patvirtinta tiek esant epitelioidinei, tiek neepitelioidinei (sarkomatoidinei ir mišriai) PPM, nepaisant skirtingo šių pogrupių dydžio.

Vidutinis bendrasis išgyvenamumas be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnis buvo panašus abiejose gydymo grupėse. Chemoterapijos grupėje nustatyta greitesnė, bet ne ilgalaikė ligos kontrolė (vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo, Kaplan-Meier kreivės susikirto maždaug ties 8 mėn.). Bendrasis išgyvenamumas laikomas objektyvesniu ir patikimesniu rodikliu PPM atveju. Svarbu pažymėti, kad, remiantis šio klinikinio tyrimo rezultatais, patvirtinta ilgalaikė nivolumabo ir ipilimumabo gydymo nauda, o taikant chemoterapinę gydymą nustatytas tik nedidelis ankstyvojo išgyvenamumo pagerėjimas, kuris nebuvo tęstinis.

Kai kuriose gydymo rekomendacijose (pvz., NCCN rekomendacijose), pirmaeiliam PPM gydymui prie įprastinės chemoterapijos platinos pagrindu ir pemetreksedu rekomenduojama pridėti angiogenezės inhibitorių bevacizumabą. Ši rekomendacija paremta III fazės klinikinių tyrimų rezultatais, kuomet taikant minėtą gydymą nustatytas išgyvenamumo pagerėjimas [5, 10], tačiau ši indikacija nėra patvirtinta. Nors CheckMate 743 klinikinio tyrimo duomenimis nustatytas ilgalaikio išgyvenamumo pagerėjimas skiriant dvigubą imunoterapiją nivolumabu ir ipilimumabu, būtų tikslinga atlikti tolesnius klinikinius tyrimus, įvertinti galimą dar didesnę šio gydymo naudą kartu su kitais medikamentais, tokiais kaip angiogenezės inhibitorius bevacizumabas arba trumpas chemoterapijos kursas (kaip 2020 m. gegužę patvirtinta esant NSLPPK) [12].

Patikimi predikciniai žymenys, kurie leistų numatyti dvigubos biologinės terapijos naudą gydant PPM, nenustatyti. Nors PD-L1 yra žinomas kaip predikcinis žymuo skiriant imunoterapiją vienu preparatu NSLPPK gydymui [23], jo vaidmuo skiriant dvigubą imunoterapinę gydymą nepakankamai ištirtas. Vertinant klinikinių tyrimų duomenis, kuomet PPM gydymui taikyta imunoterapija, duomenys, susiję su PD-L1 raiška ir gydymo veiksmingumu – prieštaringi [18, 22]. CheckMate 743 klinikinio tyrimo duomenimis, ryšys tarp bendrojo išgyvenamumo ir PD-L1 raiškos nenustatytas. Tačiau PD-L1 raiška nebuvo stratifikuotas veiksnys ir PD-L1 raiškos grupės nebuvo gerai subalansuotos, todėl negalima daryti galutinės išvados dėl PD-L1 raiškos kaip tinkamo arba netinkamo prognostinio veiksnio. Tinkamesnis veiksnys šios heterogeniškos ligos apibūdinimui būtų transkriptominis ir epigenetinis profiliavimas, kuris ateityje galėtų padėti parinkti tinkamiausią gydymą kiekvienam pacientui ir identifikuoti naujus biologinius žymenis [24, 25].

APIBENDRINIMAS

CheckMate 743 klinikinio tyrimo duomenimis, pirmaeilis gydymas nivolumabu kartu su ipilimumabu kliniškai ir statistiškai reikšmingai prailgino bendrojo išgyvenamumo rezultatus, lyginant su chemoterapija platinos pagrindu ir pemetreksedu. Ši gydymo schema yra veiksminga, turinti palankų klinikinės naudos ir rizikos santykį. Remiantis šio klinikinio tyrimo rezultatais, JAV FDA ir EMA patvirtino nivolumabo ir ipilimumabo derinį pirmaeiliam nerezektabilios PPM gydymui, nepriklausomai nuo histologinio potipio.

*Straipsnio publikaciją remia farmacijos kompanija
“Bristol Myers Squibb”. BMS: REF-01301-1506.
Teksto parengimo data: 2022 09*

LITERATŪRA

1. Van Gerwen M, Alpert N, Wolf A, Ohri N, Lewis E, Rosenzweig KE, et al. Prognostic factors of survival in patients with malignant pleural mesothelioma: an analysis of the National Cancer Database. *Carcinogenesis*. 2019; 40:529–36.
2. Milano MT, Zhang H. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. *J Thorac Oncol*. 2010; 5:1841–48.
3. Billé A, Krug LM, Woo KM, Rusch VW, Zauderer MG. Contemporary analysis of prognostic factors in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2016; 11:249–55.
4. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 (5):v31–9.
5. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2020; 55:1900953.
6. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol*. 2008; 3:756–63.
7. Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, Klaveren RJ, et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol*. 2008; 3:764–71.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Danham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003; 21:2636–44.
9. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, van Klaveren R J, van Marck E A, Vincent M, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol*. 2005; 23:6881–89.
10. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387:1405–14.
11. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*. 2018; 8:1069–86.
12. Bristol Myers Squibb. OPDIVO (nivolumab) prescribing information. US Food and Drug Administration, December, 2020. Available at: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf [date last accessed: August 30, 2022].

13. OPDIVO (nivolumab) prescribing information. European medical agency, November 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-opdivo-ws-1881_en.pdf [date last accessed: August 30, 2022].
14. **Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J J, Rutkowski P, Lao C D et al.** Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381:1535–46.
15. **Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Frontera OA, Hammers HJ, Corducci MA, et al.** Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20:1370–85.
16. **Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Costa EC, et al.** Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381:2020–31.
17. **Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Do P, Bylicki O, et al.** Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20:239–53.
18. **Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, Monkhorst K, de Vries JE, van der Noort V, et al.** Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7:260–70.
19. **Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis T E, McFadden ET, et al.** Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5:649–55.
20. **Byrne MJ, Nowak AK.** Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2004; 15:257–60.
21. US Department of Health and Human Services, Food and Drugs Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. December, 2018. Available at: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [date last accessed: August 30, 2022].
22. **Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, Amati G, D’Incecco A, Covre A, et al.** Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* 2018; 6:451–60.
23. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R., Csösz T, Fülöp A, et al.** Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375:1823–33.
24. **Blum Y, Meiller C, Quétel L, Elarouci N, Ayadi M, Tashtanbaeva D, et al.** Dissecting heterogeneity in malignant pleural mesothelioma through histo-molecular gradients for clinical applications. *Nat Commun.* 2019; 10:1333.
25. **Mansfield AS, Peikert T, Smadbeck JB, Udell JBM, Garcia-Rivera E, Erskine CL, et al.** Neoantigenic potential of complex chromosomal rearrangements in mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2019; 14:276–87.