

PEMBREIZH daugiacentrio klinikinės praktikos tyrimo duomenys: pembrolizumabas – pirmos eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, esant PD-L1 ≥ 50 proc., gydymo standartas

THE PEMBREIZH MULTICENTER REAL-LIFE COHORT STUDY: FIRST LINE PEMBROLIZUMAB FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH PD-L1 $\geq 50\%$

NERINGA VAGULIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas – tai pirmasis programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) inhibitorius, patvirtintas pirmos eilės lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymui, kai navikiniame audinyje nustatoma aukšta programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) raiška (≥ 50 proc.) ir nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos. Tyrimai parodė, kad gydymas pembrolizumabu, lyginant su chemoterapija, lemia reikšmingai didesnę bendrąją atsaką į taikomą gydymą, ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę bei yra gerai toleruojamas.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, pembrolizumabas, programuotos ląstelių žūties baltymas.

Summary. Pembrolizumab is first programmed death protein 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first-line locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy, when tumour express high programmed death-ligand 1 (PD-L1) level ($\geq 50\%$), with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumour aberrations. Approval of pembrolizumab efficacy and safety is based on a series of clinical trials, in which pembrolizumab significantly prolonged overall survival and progression-free survival rates compared with platinum-based chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression, pembrolizumab also and was related with less adverse events.

Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, programmed cell death protein-1.

IVADAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje, lemianti didžiausią mirtinumą. Tarptautinės vėžio tyrimo agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) projekto GLOBOCAN duomenimis, 2018 m. nustatyta 2,0 mln. naujų plaučių vėžio atvejų (11,6 proc. visų naujų vėžio atvejų) ir nuo šios ligos mirė 1,7 mln. žmonių (18,4 proc. visų mirčių nuo vėžio) [1]. Nepaisant diagnostikos metodų tobulėjimo, didžiajai daliai pacientų nustatomas lokaliai išplitęs arba metastazavęs plaučių vėžys, kai reikalingas sisteminis plaučių vėžio gydymas. Priimant sprendimą dėl plaučių vėžio sisteminio gydymo (chemoterapijos, taikinių terapijos arba imunoterapijos), būtina įvertinti prognozinis ir predikcinis veiksniai: histologinį tipą, molekulinis pokyčius, paciento amžių, funkcinę būklę, gretutines ligas ir paciento pasirinkimą. Vienas iš predikcinių sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV)

veiksnių yra programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1). PD-L1 nustatymas sergančiųjų NSLPV navikiniame audinyje yra svarbus kriterijus, tikintis teigiamo atsako į gydymą imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais, o šių receptorių raiškos intensyvumas imunohistocheminėse reakcijose yra susijęs su atsaku į imunoterapiją [2–3].

Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas sisteminis plaučių vėžio gydymo metodas, pagrįstas imuninės sistemos ląstelių aktyvinimu, kad šios gebėtų atpažinti ir sunaikinti navikines ląsteles. Gydymas imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais žymiai prailgina pacientų bendrąją gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į taikomą gydymą ir yra gerai toleruojamas.

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino (Ig) G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą-1 (angl. *anti-programmed cell death protein-1*, PD-1). 2015 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto

ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino pembrolizumabą lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu ir navikiniame plaučių audinyje nustatoma PD-L1 raiška.

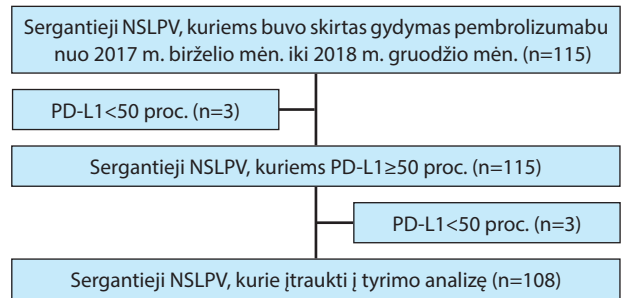
III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 rezultatai parodė, kad pembrolizumabas, PD-1 inhibitorius, reikšmingai lėmė ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir bendrąjį išgyvenamumą pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška ≥ 50 proc. ir nerasta epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos [2]. Šio III fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo duomenys parodė, kad gyvenimo trukmė be ligos progresavimo, vertinant vidutiniškai po 25,2 mėn. stebėsenos, pembrolizumabo grupėje siekė 10,3 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 6,7–nepasiekta) ir tik 6 mėn. (95 proc. PI 4,2–6,2) chemoterapijos grupėje (šansų santykis (ŠS) 0,50; 95 proc. PI 0,37–0,68; $p < 0,001$) [2]. Taigi, pembrolizumabas 50 proc. sumažino ligos progresavimo ir mirties riziką, lyginant su chemoterapija platinos pagrindu, sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, esant ≥ 50 proc. PD-L1 raiškai navikiniame audinyje. Išgyvenamumo trukmės mediana pembrolizumabo grupėje siekė 30 mėn. (95 proc. PI 18,3 mėn. – nepasiekta) ir 14,2 mėn. (95 proc. PI 9,8–19 mėn.) chemoterapijos grupėje (ŠS 0,63; 95 proc. PI 0,47–0,86; $p = 0,002$) [3]. Taigi, remiantis šio klinikinio tyrimo duomenimis, pembrolizumabas tapo pirmuoju imunoterapijos vaistu, patvirtintu lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV pirmos eilės gydymui, kai navikiniame audinyje nustatyta ≥ 50 proc. PD-L1 raiška ir nerasta EGFR geno mutacijos arba ALK geno translokacijos.

Kito III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-042 metu tirti sergantieji lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta ≥ 1 proc. PD-L1 raiška ir skirtas pirmos eilės gydymas pembrolizumabu. Atliekant pogrupių analizę, sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška ≥ 50 proc., gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana, skiriant pembrolizumabą, buvo 7,1 mėn. (95 proc. PI 5,9–9,0) ir 6,4 mėn. (95 proc. PI 6,1–6,9), skiriant gydymą chemoterapija (ŠS 0,69; 95 proc. PI 0,56–0,85; $p = 0,0003$) [4]. Šie duomenys patvirtino pembrolizumabo veiksmingumą sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška ≥ 50 proc., pirmos eilės gydyme. Tačiau yra nedaug duomenų apie gydymo pembrolizumabu veiksmingumą ir saugumą kasdienėje klinikinėje praktikoje. Todėl PEMBREIZH tyrimo pagrindinis

tikslas buvo įvertinti pembrolizumabo veiksmingumą ir saugumą realiomis gyvenimo sąlygomis.

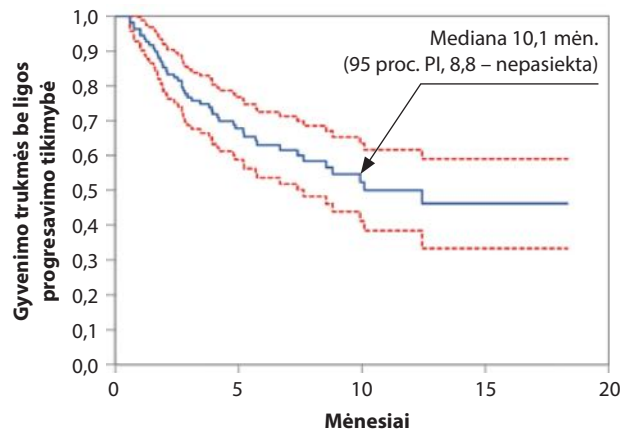
PEMBREIZH TYRIMAS

Tai retrospektyvusis tyrimas, atliktas Prancūzijoje Bretanės regiono devyniuose gydymo centruose. Atrinkti ir į tyrimo analizę įtraukti sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems liga patvirtinta histologiškai ir navikiniame audinyje



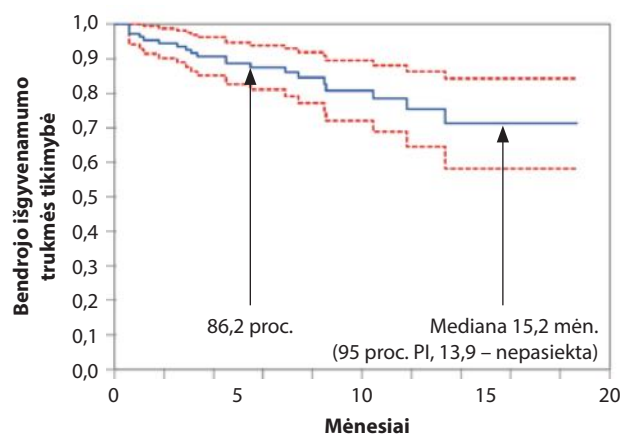
1 pav. Tiriamieji

Santrumpa: NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; PD-L1 – programuotos ląstelių žūtis baltymo ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*); PI – pasikliautinis intervalas.



2 pav. Gyvenimo trukmė be ligos progresavimo

Santrumpa: PI – pasikliautinis intervalas.



3 pav. Bendrojo išgyvenamumo trukmė

Santrumpa: PI – pasikliautinis intervalas.

Farmakoterapija

nustatyta ≥ 50 proc. PD-L1 raiška, duomenys. Tai pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę 0–2 balai ir skirtas pirmos eilės gydymas pembrolizumabu 2017 m. birželio mėn. – 2018 m. gruodžio mėn. laikotarpyje. Pirminis tyrimo tikslas buvo gyvenimo trukmė be ligos progresavimo. Antriniai tyrimo tikslai: bendrojo išgyvenamumo trukmė, atsakas į gydymą (pagal RECIST, versija 1.1) ir saugumas. Į galutinę analizę įtraukti 108 pacientai (1 pav.) [5].

Gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana buvo 10,1 mėn. (95 proc. PI 8,8–11,4) (2 pav.), bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 15,2 mėn. (95 proc. PI 13,9–nepasiekta) (3 pav.). Atliekant rezultatų vertinimą po 6 mėn., 62,7 proc. pacientų nepatvirtintas ligos progresavimas, išgyveno 86,2 proc. pacientų. Vertinant 20 mirties įvykių, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 15,2 mėn. (95 proc. PI 13,9–nepasiekta) (3 pav.). Iš 108 pacientų, kurie įtraukti į tyrimą, atsakas į gydymą nustatytas 62 (57, 4 proc.): trims pacientams pilnutinis atsakas (2,7 proc.) ir 59 dalinis atsakas (54,6 proc.). 15 pacientų (13,8 proc.) nustatyta stabili liga, 31 (28,7 proc.) nustatyta progresuojanti liga.

Gydymo laikotarpiu nepageidaujamų poveikių nustatyta 46,3 proc. pacientų, 10,3 proc. pacientų nebuvo duomenų apie nepageidaujamus poveikius. Trečio laipsnio nepageidaujami poveikiai nustatyti šešiams (8 proc.) pacientams (dažniausiai buvo inkstų ir odos pažeidimas). Ketvirto arba penkto laipsnio nepageidaujamų poveikių neužfiksuota. Keturiems (3,7 proc.) pacientams nutrauktas gydymas dėl nepageidaujamų poveikių (1 lentelė). Nepageidaujamų poveikių pasireiškimo mediana nuo gydymo pembrolizumabu pradžios siekė 11 savaičių (95 proc. PI 3–55 sav.) [5].

APTARIMAS

PEMBREIZH – tai retrospektyvusis tyrimas, kuris paremtas kasdiene klinicine praktika, skiriant pirmos eilės gydymą pembrolizumabu sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta ≥ 50 proc. PD-L1 raiška ir neras-

1 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai

Nepageidaujamos reakcijos	1–2 laipsnis, n (proc.)	3 laipsnis, n (proc.)
Viduriavimas / kolitas	12 (16,0)	–
Pneumonitas	1 (1,3)	–
Niežulys / bėrimas	22 (29,3)	2 (2,6)
Hipo- / Hipertiroidizmas	20 (26,6)	–
Inkstų pažeidimas	2 (2,6)	2 (2,6)
Nervų / raumenų sistemos pažeidimas	9 (12,0)	2 (2,6)
Antinksčių nepakankamumas	1 (1,3)	–
Anemija	2 (2,6)	–

ta EGFR geno mutacijų arba ALK geno translokacijos. Šio tyrimo metu, skiriant gydymą pembrolizumabu, gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana siekė 10,1 mėn. (95 proc. PI 8,8–11,4) ir nustatytos sąsajos su ilgesniu bendroju išgyvenamumu: tik 13,7 proc. sergančiųjų mirė tyrimo laikotarpiu. Taip pat šio tyrimo duomenimis, atsakas į gydymą nustatytas net 57,4 proc. pacientų, o nepageidaujamų poveikių užregistruota mažai.

Klinikinių tyrimų PEMBREIZH, KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042 rezultatų duomenys pateikiami 2 lentelėje. PEMBREIZH retrospektyviojo tyrimo gyvenimo trukmės be ligos progresavimo rezultatai (mediana – 10,1 mėn.) buvo panašūs kaip ir III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 gyvenimo trukmės be ligos progresavimo rezultatai (10,3 mėn.) [2–3], nors iš retrospektyvųjų tyrimų net 23 proc. pacientų buvo įtraukti blogesnės funkcinės būklės (ECOG 2 balai).

Kalbant apie nepageidaujamus poveikius, PEMBREIZH tyrime užregistruotas pakankamai mažas (46,3 proc.) bet kurio laipsnio nepageidaujamų poveikių dažnis, palyginus su III fazės klinikiniuose tyrimuose KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042 registruotų nepageidaujamų poveikių dažniu (atitinkamai – 73,4 ir 63,0 proc.). Įdomu tai, kad su imunine sistema susijusių nepageidaujamų poveikių dažnis tiek III fazės klinikiniuose tyrimuose KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042,

2 lentelė. Klinikinių tyrimų PEMBREIZH, KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042 rezultatai

Parametras	PEMBREIZH	KEYNOTE-024	KEYNOTE-042 (PD-L1 > 50 proc.)
Gyvenimo trukmė be ligos progresavimo	10,1 mėn. 95 proc. PI (8,8 – nepasiekta)	10,3 mėn. 95 proc. PI (6,7 – nepasiekta)	7,1 mėn. 95 proc. PI (5,9 – nepasiekta)
Bendrojo išgyvenamumo trukmė	15,2 mėn. 95 proc. PI (13,9 – nepasiekta)	30,0 mėn. 95 proc. PI (18,3 – nepasiekta)	20,0 mėn. 95 proc. PI (15,4–24,9)
Bendrojo atsako į gydymą dažnis	53,7 proc.	44,8 proc.	39,0 proc.
Su imunine sistema susiję nepageidaujami poveikiai	8,0 proc.	9,7 proc.	8,0 proc.

Santrumpos: PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*); PI – pasikliautinis intervalas.

ties retrospektyviajame tyrime PEMBREIZH žymiai nesiskyrė ir buvo nedidelis (2 lentelė). Analizuojant retrospektyviojo PEMBREIZH tyrimo duomenis, dėl nepageidaujamų poveikių neregistruota nė vienos paciento mirties, tuo tarpu vienas pacientas mirė KEYNOTE-024 tyrime ir 13 pacientų (2 proc.) KEYNOTE-042 tyrime. Tai rodo, kad nepageidaujamų poveikių valdymas kasdienėje klinikinėje praktikoje yra veiksmingai kontroliuojamas.

KEYNOTE-024 tyrimo duomenys pakeitė sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSCLC gydymo gaires ir pembrolizumabas tapo pirmuoju imunoterapijos vaistu, kuris rekomenduojamas kaip monoterapija šių pacientų, kuriems PD-L1 raiška ≥ 50 proc., pirmos eilės gydymui. Kaip rodo PEMBREIZH retrospektyvusis tyrimas, kuris paremtas kasdiene klinicine praktika, pembrolizumabas yra veiksmingas, gerai toleruojamas, o nepageidaujami poveikiai – lengvai kontroliuojami.

APIBENDRINIMAS

Nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką ≥ 50 proc., rekomenduojamas imunoterapinis vaistas PD-1 inhibitorius pembrolizumabas, kuris, lyginant su chemoterapija, lemia reikšmingai geresnį atsaką į gydymą, ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo, ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę, yra gerai toleruojamas. Nuo 2020 m. gegužės 6 d., remiantis Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-1077 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašo patvirtinimo“ pakeitimo, pembrolizumabas (Keytruda®) įtrauktas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą. Skyrimo indikacija: pirmaeiliam gydy-

mui pacientams, kuriems diagnozuotas metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys ir kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais yra ≥ 50 proc. ir nerandama EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos. Šis gydymas kompensuojamas 100 proc. [6].

Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „MSD Lietuva“.

LITERATŪRA

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394-424.
2. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.** Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19):1823-33.
3. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, 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):537-46.
4. **Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, 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):1819-30.
5. **Amrane K, Geier M, Corre R, Léna H, Léveiller G, Gadby F, et al.** First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1 $\geq 50\%$ in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study. *Cancer Med.* 2020; 9(7):2309-2316.
6. **Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija.** Dėl Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašo patvirtinimo“ pakeitimo. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas: 2020 m. gegužės 6 d. įsakymas Nr. V-1077. [interaktyvus]. Prieiga per internetą: <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/08fefab0902111ea9515f752ff221ec9> (žiūrėta 2020 08 08).