

Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas nivolumabu ir ipilimumabu derinant su dvejais chemoterapijos kursais. Klinikinio tyrimo CheckMate 9LA ketverių metų stebėsenos duomenys

FIRST-LINE TREATMENT WITH NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB AND TWO CYCLES OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER FROM CHECKMATE 9LA: 4-YEAR UPDATE

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Nivolumabo ir ipilimumabo derinys su dviem chemoterapijos kursais yra pirmasis Europos Sąjungoje patvirtintas dviguba imunoterapija pagrįstas gydymo būdas, sergant išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), kai nėra aktyvuojančių epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų. Šis gydymo būdas patvirtintas trečios fazės klinikinio tyrimo CheckMate 9LA duomenimis. Ketveri šio tyrimo stebėsenos metai parodė toliau gerėjančius veiksmingumo duomenis, skiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinį su chemoterapija, lyginant su gydymu vien tik chemoterapija, nepriklausomai nuo naviko programuotos ląstelių žūties ligando (PD-L1) raiškos ar morfologijos. Taip pat pastebėta galima bendrojo išgyvenamumo nauda, skiriant nivolumabą su ipilimumabu ir chemoterapija, lyginant tik su chemoterapija, esant tiek acinariniam, tiek ir solidiniam naviko histologiniams potipiems. Nepastebėta naujų grėsmingų saugumo ar gydymo rizikos ženklų. Nivolumabas ir ipilimumabas kartu su dviem chemoterapijos ciklais yra veiksmingas pirmos eilės gydymas esant metastazavusiam NSLPV, ypač kai naviko PD-L1 raiška yra mažiau 1 proc. arba nustatomas plokščiųjų ląstelių NSLPV.

Reikšminiai žodžiai: nivolumabas, ipilimumabas, metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, dviguba imunoterapija.

Summary. The combination of nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy is the first dual immunotherapy-based treatment option approved for adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have no sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation in the European Union. This regimen was approved based on the results of the randomized phase 3 CheckMate 9LA study. With a 4-year minimum follow-up, patients treated with nivolumab together with ipilimumab and two chemotherapy cycles continued to derive long-term, durable overall survival benefit vs chemotherapy alone regardless of tumor PD-L1 expression or histology. Exploratory analyses suggested an overall survival benefit within both acinar and solid tumor histologic subtypes during treatment with dual immunotherapy and chemotherapy. No new safety signals were reported across tumor histologic subtypes. The combination of nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy is the efficacious first-line treatment option for patients with metastatic NSCLC, particularly for those with tumor PD-L1 < 1% or squamous cell histology.

Key words: nivolumab, ipilimumab, metastatic NSCLC, dual immunotherapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1238>

IVADAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų, sąlygojančių didžiausią mirtingumą [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro apie 85 proc. visų plaučių vėžio atvejų. Prognozė būna

bloga, kai vėžys yra lokaliai išplitęs (nebegalima taikyti spindulinio gydymo) arba jau yra metastazavęs [2]. Tada galimas tik sisteminis gydymas chemoterapija, taikinių terapija bei imunoterapija. Prieš gydant, visada įvertinami prognostiniai ir predikciniai veiksniai: his-

tologinis tipas, molekuliniai pokyčiai, paciento amžius, funkcinė būklė, gretutinės ligos. Taip pat svarbi ir paties paciento nuomonė.

Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas plaučių vėžio sisteminio gydymo metodas. Skiriant imunoterapiją, aktyvinamos imuninės sistemos ląstelės, kad jos galėtų atpažinti ir sunaikinti vėžio ląsteles. Imunoterapija (gydymas imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais) reikšmingai padidino NSLPV sergančių pacientų galimybę gyventi ilgiau [3–12]. Programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (angl. *programmed death ligand 1*, PD-L1) nustatymas sergančiųjų NSLPV navikiniame audinyje yra svarbus požymis parenkant gydymą. Įrodyta, kad PD-L1 raiškos intensyvumas, atliekant imunohistocheminį tyrimą, yra susijęs su geru atsaku į imunoterapiją [3, 13].

Esant didelei PD-L1 raiškai (≥ 50 proc.) ir neradus aktyvuojančių epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos kinazės (angl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) geno translokacijos, gali būti skiriamas gydymas tik imunoterapija (pembrolizumabu arba atezolizumabu), o esant PD-L1 raiškai (< 50 proc.), galimi trys gydymo režimai: tik dviguba imunoterapija (nivolumabas ir ipilimumabas); dviguba imunoterapija (nivolumabas ir ipilimumabas) su dviem chemoterapijos ciklais; imunoterapija (pembrolizumabas arba atezolizumabas), derinant su chemoterapija.

Nivolumabas – tai programuotos ląstelės žūties baltymo-1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1) antikūnas – ir ipilimumabas – citotoksinio T limfocitų baltymo-4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte protein 4*, CTLA4) antikūnas – yra imuninės kontrolės taško inhibitoriai, turintys skirtingus, bet vienas kitą papildančius veikimo mechanizmus [12]. Nivolumabas atkuria priešnavikinę T ląstelių funkciją, o ipilimumabas sukelia priešnavikinę T ląstelių atsaką, skatina T ląstelių proliferaciją, atminties T ląstelių padidėjimą, modifikuoja T reguliatorines ląsteles [14]. 3 fazės CheckMate 227 klinikinio tyrimo rezultatai parodė geresnį bendrąjį išgyvenamumą ir ilgalaiķį atsaką, skiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinį, palyginus vien tik su chemoterapija išplitusio NSLPV gydymui,

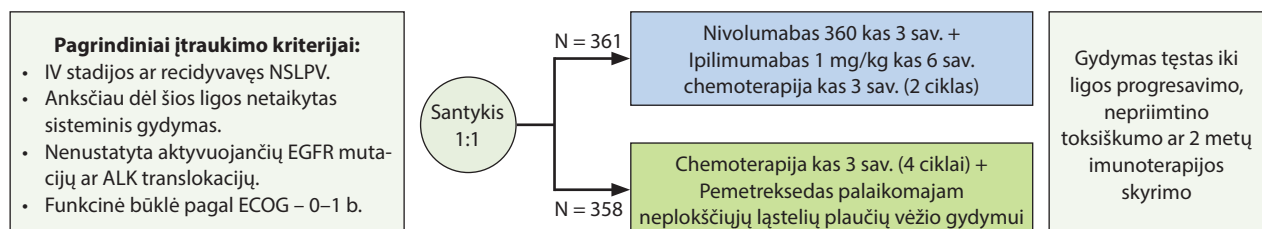
nepriklausomai nuo naviko histologijos arba PD-L1 raiškos [15]. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ir kitose šalyse nivolumabas kartu su ipilimumabu patvirtinti pirmos eilės išplitusio NSLPV gydymui, kai PD-L1 raiška yra bent 1 proc. ir nėra aktyvinančių EGFR geno mutacijų arba ALK geno translokacijų [12].

CheckMate 9LA (NCT03215706) yra daugiacentris išplitusio NSLPV pirmos eilės gydymo 3 fazės atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu vertintasi nivolumabo ir ipilimumabo derinio su dviem chemoterapijos kursais veiksmingumas ir saugumas, lyginant su gydymu, skiriant tik chemoterapiją (iš viso keturiais kursais). Toks gydymo būdas pasirinktas siekiant užtikrinti, kad ribotas chemoterapijos (dvių kursų) skyrimas kartu su nivolumabu ir ipilimumabu leistų pasiekti greitą pradinę ligos kontrolę, potencialiai leidžiant užtikrinti ilgalaiķį atsaką į gydymą ir geresnį išgyvenamumą, skiriant dvigubą imunoterapiją [16, 17]. Taip pat mažėja chemoterapijos sukeltų nepageidaujamų poveikių skaičius ir intensyvumas.

Remiantis pozityviais 3 fazės CheckMate 9LA klinikinio tyrimo rezultatais, 2020 m. lapkričio 9 d. Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino nivolumabo ir ipilimumabo derinimą su chemoterapija platinos pagrindu (2 kursais) pirmos eilės gydymui metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams, nesant aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų, nepriklausomai nuo naviko histologijos arba PD-L1 raiškos. 2020 m. gegužę JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino šį pirmos eilės gydymą metastazavusiam arba atsinaujinusiam NSLPV, nesant aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų [21].

CheckMate 9LA KLINIKINIO TYRIMO DIZAINAS

Nuo 2017 m. rugpjūčio mėn. iki 2019 m. sausio mėn. į CheckMate 9LA tyrimą įtraukta 719 pacientų, kurie atsitiktinės atrankos būdu (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į dvi tyrimo grupes: 1) nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija; 2) vien chemoterapijos (1 pav.). Abi tiriamosios grupės buvo gerai subalansuotos. Pacientai suskirstyti pagal lytį, naviko histologiją (plokščiųjų ląstelių, palyginus su neplokš-



1 pav. Klinikinio tyrimo CheckMate 9LA dizainas [18]

ALK – anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė (angl. *anaplastic lymphoma kinase*); ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*).

Farmakoterapija

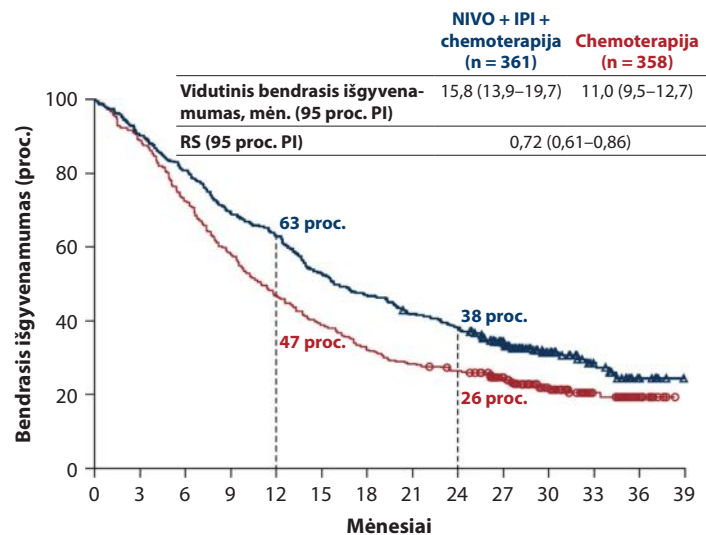
čiųjų ląstelių), PD-L1 raišką (< 1 proc., palyginus su ≥ 1 proc.). Asmenys, kuriems dėl įvairių priežasčių nebuvo galima įvertinti PD-L1 raiškos navikiniame audinyje (10 proc. visų pacientų), priskirti į grupę, kur PD-L1 raiška < 1 proc. Tiriamosios grupės pacientams (n = 361) skirtas nivolumabas 360 mg kas tris savaites, ipilimumabas 1 mg/kg kas šešias savaites ir chemoterapija platinos pagrindu (du kursai kas tris savaites), kontrolinės grupės (n = 358) – tik chemoterapija (keturi ciklai kas tris savaites) [12, 19]. Gydytą gavo 99 proc. tiriamosios grupės ir 97 proc. kontrolinės grupės pacientų. Chemoterapija visada buvo parenkama atsižvelgiant į naviko histologiją. Gydytas nivolumabu ir ipilimumabu tęstas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo arba maksimaliai imunoterapija buvo skiriama iki dvejų metų. Kontrolinės grupės pacientai, sergantys neplaučiųjų ląstelių plaučių vėžiu, galėjo gauti palaikomąjį gydymą pemetreksedu (500 mg/m²), kol liga progresuos arba pasireikš nepriimtinas toksiškumas. Atsakas vertintas remiantis RECIST (angl. the *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versija 1.1. Kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso tomografijos tyrimai buvo atliekami kas šešias savaites pirmus 12 mėn., vėliau – kas 12 sav. iki ligos progresavimo arba gydymo nutraukimo. Klinikinio tyrimo tiriamųjų šakų persikryžiavimas nebuvo leidžiamas, tačiau, tyrėjas savo nuožiūra galėjo toliau skirti imunoterapiją, pasibaigus tiriamųjų vaistų skyrimui.

Iš visų atsitiktinai atrinktų atvejų, tiriamojoje grupėje tolesnis sisteminis gydymas buvo skirtas 37 proc. tiriamosios grupės pacientų, ir 49 proc. kontrolinės grupės (gavusiems tik chemoterapiją) pacientų. Atitinkamai imunoterapija

buvo skirta 7 ir 36 proc., o tolesnė chemoterapija platinos pagrindu – 20 ir 6 proc. atvejų.

VEIKSMINGUMO VERTINIMAS

Pirminė CheckMate 9LA klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas, antrinės vertinamosios baigtys apėmė išgyvenamumą be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako į gydymą dažnį.

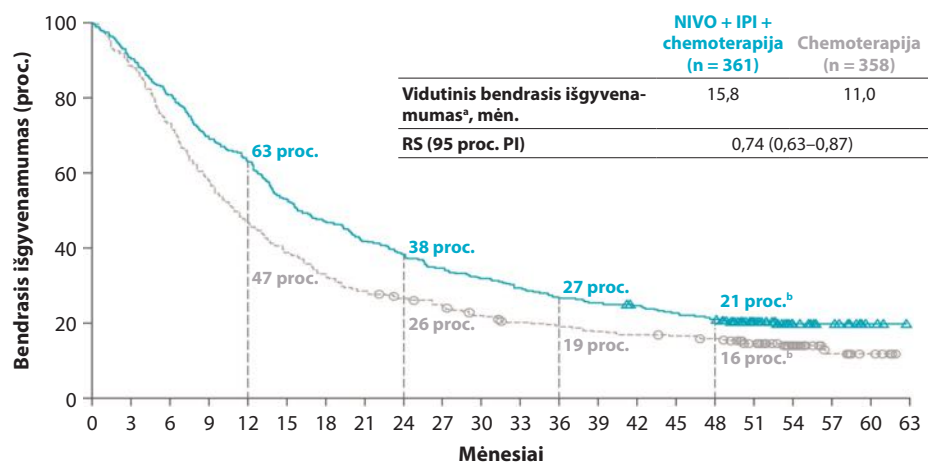


Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

NIVO + IPI + chemoterapija	361	326	292	250	227	191	170	150	137	95	50	23	7	0
Chemoterapija	358	319	260	208	168	139	115	102	93	69	40	18	8	0

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo duomenys (visi atsitiktinai atrinkti atvejai, 24,4 mėn. stebėsenos laikotarpis)

IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

NIVO + IPI + chemoterapija	361	326	292	250	227	191	170	151	138	125	115	106	96	92	87	80	74	47	21	14	4	0
Chemoterapija	358	319	260	208	168	139	115	102	93	86	77	66	63	58	55	53	50	38	22	10	5	0

3 pav. Bendrojo išgyvenamumo duomenys (visų atsitiktinai atrinkti atvejai, ketverių metų stebėjimo trukmė)

IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

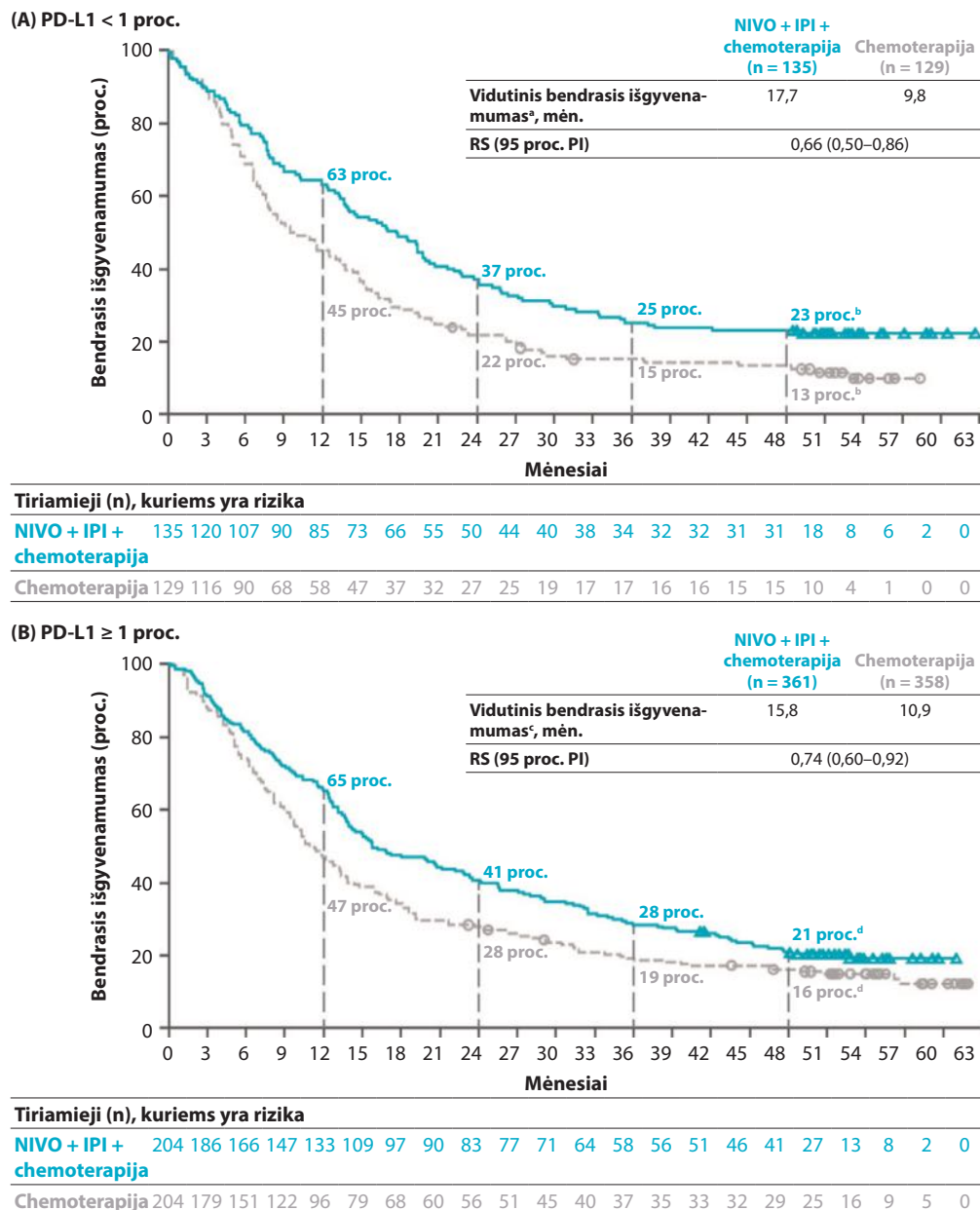
Duomenų „užrakinimas“ ir vertinimas: 2023 m. vasario 13 d.; mažiausias, vidutinis stebėsenos laikotarpis, vertinant bendrąjį išgyvenamumą: 47,9, 54,5 mėn.

95 proc. PI buvo atitinkamai: *13,9–19,7 NIVO + IPI + chemoterapija grupėje ir 9,5–12,7 chemoterapijos grupėje; ^b17–25 NIVO + IPI + chemoterapija grupėje ir 12–20 chemoterapijos grupėje.

Tarpinė tyrimo analizė (atlikta vidutiniškai po 9,7 mėn. stebėsenos) parodė, kad CheckMate 9LA klinikinis tyrimas pasiekė pirminę vertinamąją baigtį – bendrojo išgyvenamumo prailgėjimą. Gydimui skiriant nivolumabą ir ipilimumabą kartu su chemoterapija, bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 3,4 mėn. ilgesnė, nei skiriant tik chemoterapiją (14,1 mėn., palyginus su 10,7 mėn.; santykinė mirties rizika – 0,69; $p = 0,00065$). Praėjus vidutinei 13,2 mėn. stebėsenos trukmei, 12 mėn. išgyveno 63 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 57,7–67,6) tiriamosios grupės pacientų, palyginus su 47 proc. (95 proc. PI 41,6–51,9)

kontrolinės grupės pacientų. Antrinės vertinamosios baigtys – išgyvenamumas be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako į gydymą dažnis reikšmingai pagerėjo tiriamojoje grupėje, palyginus su kontroline. CheckMate 9LA rezultatai parodė, kad nivolumabo ir ipilimumabo derinys su dviem chemoterapijos kursais statistiškai reikšmingai sumažina ligos pablogėjimo arba mirties riziką, palyginus vien su chemoterapija (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 6,8 mėn., palyginus su 5,0 mėn.; šansų santykis (ŠS) = 0,70; 97,48 proc. PI – 0,57–0,86, $p = 0,00012$).

Tęsiant tolesnę stebėseną, nustatyta kad nivoluma-



4 pav. (A–B) Bendrojo išgyvenamumo duomenys, esant įvairiai PD-L1 raiškiai ir histologiniam potipiui

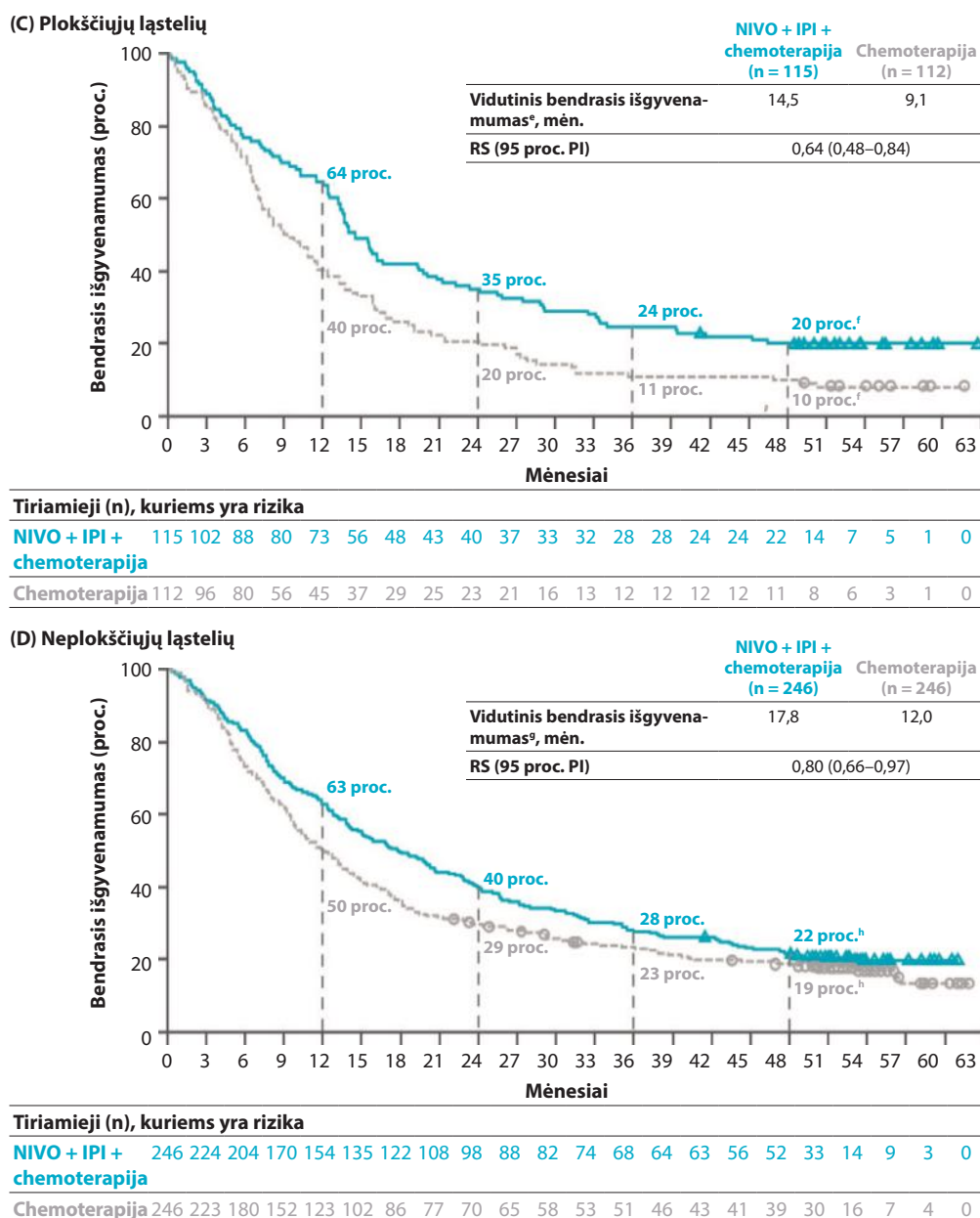
IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis. Duomenų „užrakinimas“ ir vertinimas: 2023 m. vasario 13 d.; mažiausias, vidutinis stebėsenos laikotarpis, vertinant bendrąjį išgyvenamumą: 47,9, 54,5 mėn. 95 proc. PI NIVO + IPI + chemoterapija ir tik chemoterapija grupėse buvo atitinkamai: ^a13,7–20,3 ir 7,7–13,5; ^b16–30 ir 8–20; ^c13,8–22,2 ir 9,5–13,2; ^d16–27 ir 11–22.

Farmakoterapija

bas ir ipilimumabas kartu su chemoterapija prailgino bendrąjį išgyvenamumą, palyginus su tik chemoterapija, 24,4 mėn. stebėsenos laikotarpiu. Bendrojo išgyvenimo mediana buvo 15,8 mėn. (95 proc. PI – 13,9–19,7) tiriamojoje grupėje ir 11 mėn. (9,5–12,7) kontrolinėje grupėje (ŠS 0,72; 95 proc. PI – 0,61–0,86; 2 pav.). Dvejus metus atitinkamai išgyveno 38 proc. ir 26 proc. tiriamųjų. Ilgesnis bendrasis tiriamosios grupės pacientų išgyvenamumas, palyginus su kontroline grupe, nustatytas daugumoje pogrupių, įskaitant skirtingą PD-L1 raišką (< 1 proc., ≥ 1 proc., 1–49 proc. ir ≥ 50 proc.) ir histologiją. Atkreiptinas dėmesys, kad

pacientams, kuriems, prieš skiriant tiriamuosius vaistus, jau buvo gydytos (angl. *pretreated*) centrinės nervų sistemos metastazės (o jų nustatymas diagnozės metu yra savaime blogos prognozės ženklas), nustatytas gesnis bendrasis išgyvenamumas, gydant nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, lyginant su kontroline tik chemoterapijos šaka, atitinkamai 19,9 ir 7,9 mėn. (ŠS – 0,47 (95 proc. PI – 0,31–0,71)).

Atliekant tolesnį rezultatų vertinimą (vidutiniškai po 30,7 mėn. stebėsenos), nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje išliko reikšmingai prailgėjęs išgyvenamumo be ligos progresavimo



4 pav. (C–D) Bendrojo išgyvenamumo duomenys, esant įvairiai PD-L1 raiškai ir histologiniam potipiui

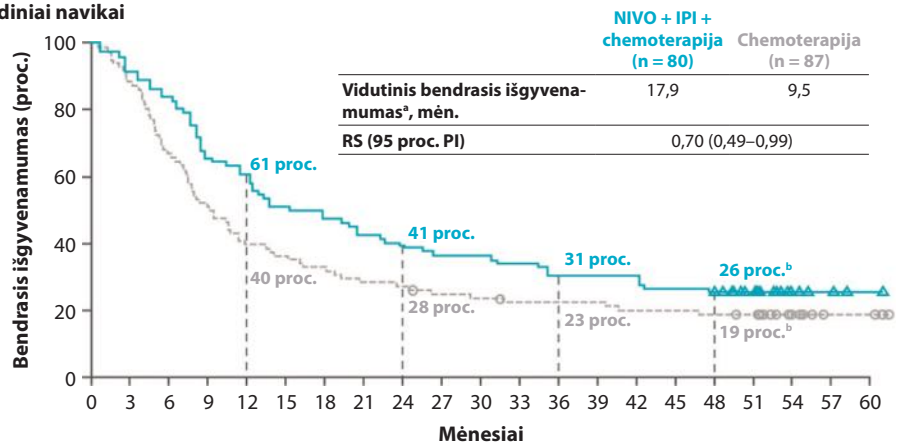
IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis. Duomenų „užrakinimas“ ir vertinimas: 2023 m. vasario 13 d.; mažiausias, vidutinis stebėsenos laikotarpis, vertinant bendrąjį išgyvenamumą: 47,9, 54,5 mėn. 95 proc. PI NIVO + IPI + chemoterapija ir tik chemoterapija grupėse buvo atitinkamai: ^a13,1–19,3 ir 7,2–11,6; ^f13–28 ir 5–16; ^g14,1–20,7 ir 9,9–13,9; ^h17–27 ir 14–24.

laikotarpis, palyginus su vien chemoterapijos grupe (ŠS – 0,67, 95 proc. PI – 0,56–0,79), atitinkamai 20 proc. ir 8 proc. šių grupių pacientų išgyveno dvejus metus be ligos progresavimo. Vidutinė atsako į gydymą trukmė išliko ilgesnė tiriamojoje grupėje, palyginus su kontroline grupe (13,0 ir 5,6 mėn.). Objektivaus atsako į gydymą dažnis nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje buvo 38,0 proc., o vien chemoterapijos grupėje – 25,4 proc., atitinkamai visiško atsako į gydymą dažnis buvo 3,3 proc., palyginus su 1,1 proc. Keturiems tiriamosios grupės pacientams, kuriems buvo stebėtas dalinis atsakas į gydymą ankstesnės duomenų analizės metu, po dvejų metų stebėsenos nustatytas visiškas atsakas (angl. *complete response*) į gydymą.

Šiais metais ASCO (angl. *American Society of Clinical Oncology*) kongrese pristatyti ketverių metų klinikinio tyrimo CheckMate

9LA stebėsenos duomenys [20]. Nivolumabo ir ipilimumabo derinys su chemoterapija toliau rodė gerėjančius veiksmingumo duomenis, lyginant su tik chemoterapijos gydymo grupe po ketverių metų, nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos arba morfologijos (2–4 pav.). Esant nustatytam neplokščiujų ląstelių NSLPV, vidutinis bendrasis išgyvenamumas buvo ilgesnis nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje tiek esant solidiniam, tiek ir acinariniam naviko histologiniams potipiams (5 pav.). 1 lentelėje pateikiami naujausi duomenys apie išgyvenamumą be ligos progresavimo, objektyvaus atsako į gydymą dažnį bei atsako trukmę.

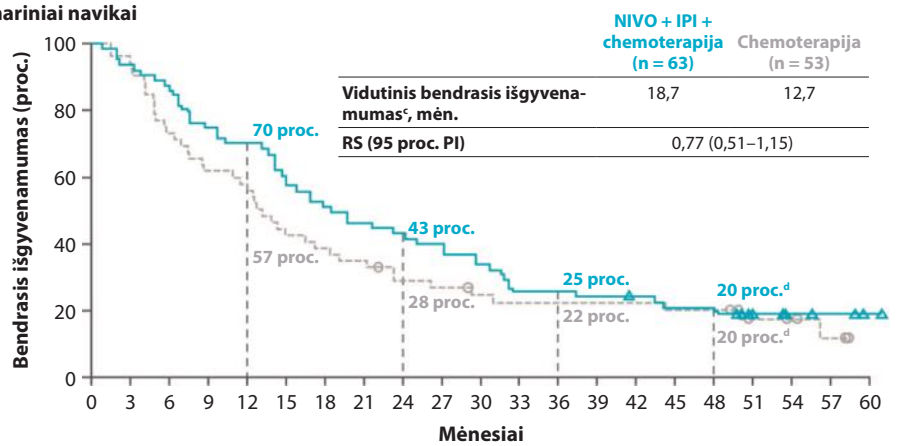
(A) Solidiniai navikai



Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

	80	73	68	53	49	42	40	35	33	30	30	28	25	25	25	22	21	14	5	3	1
NIVO + IPI + chemoterapija	80	73	68	53	49	42	40	35	33	30	30	28	25	25	25	22	21	14	5	3	1
Chemoterapija	87	78	59	46	35	32	29	25	24	21	20	18	18	18	6	16	15	14	7	3	3

(B) Acinariniai navikai



Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

	63	59	55	47	44	37	32	29	27	25	21	16	16	15	14	12	12	7	5	4	1
NIVO + IPI + chemoterapija	63	59	55	47	44	37	32	29	27	25	21	16	16	15	14	12	12	7	5	4	1
Chemoterapija	53	50	38	32	30	22	20	18	14	13	11	10	10	10	10	9	9	5	4	2	0

5 pav. Bendrojo išgyvenamumo duomenys, priklausomai nuo histologinio potipio

IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Duomenų „užrakinimas“ ir vertinimas: 2023 m. vasario 13 d.; mažiausias, vidutinis stebėsenos laikotarpis, vertinant bendrąjį išgyvenamumą: 47,9, 54,5 mėn.

95 proc. PI NIVO + IPI + chemoterapija ir tik chemoterapija grupėse buvo atitinkamai: ^a11,9–25,7 ir 7,4–13,5; ^b18–38 ir 12–30; ^c14,2–27,1 ir 7,5–18,4; ^d12–33 ir 11–34.

SAUGUMAS

Ankstesnio 2020 m. kovo 9 d. duomenų vertinimo metu gydymas buvo skiriamas 21 proc. tiriamosios grupės ir 8 proc. kontrolinės grupės pacientų. Vidutinė gydymo trukmė šiose grupėse buvo 6,1 mėn. ir 2,4 mėn. Saugumas buvo įvertintas visiems pacientams, kurie gavo bent vieną tiriamojo vaisto dozę. Gydymo laikotarpiu nepageidaujami poveikiai pasireiškė 92 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, bei 88 proc. pacientų, gydytiems tik chemoterapija; 3–4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių atitinkamai buvo 47 proc. ir 38 proc. (2 lentelė). Didžioji dalis 3–4 laipsnio su gydymu susijusių

Farmakoterapija

1 lentelė. Kiti veiksmingumo duomenys (visi atsitiktinai atrinkti atvejai ir subgrupės pagal PD-L1 ar histologiją)

	ITT		PD-L1 < 1 proc.		PD-L1 ≥ 1 proc.		Plokščiąjų ląstelių		Neplokščiąjų ląstelių	
	NIVO + IPI + chemoterapija (n = 361)	Chemoterapija (n = 358)	NIVO + IPI + chemoterapija (n = 135)	Chemoterapija (n = 129)	NIVO + IPI + chemoterapija (n = 204)	Chemoterapija (n = 204)	NIVO + IPI + chemoterapija (n = 115)	Chemoterapija (n = 112)	NIVO + IPI + chemoterapija (n = 246)	Chemoterapija (n = 246)
Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo, mėn. (95 proc. PI)	6,7 (5,6–8,0)	5,3 (4,4–5,6)	5,8 (4,4–7,7)	5,0 (4,2–5,8)	6,9 (5,6–8,9)	4,7 (4,2–5,6)	5,6 (4,3–9,7)	4,3 (4,2–5,2)	6,9 (5,5–8,4)	5,6 (4,6–5,8)
RS (95 proc. PI)	0,70 (0,59–0,83)		0,70 (0,53–0,92)		0,70 (0,56–0,87)		0,64 (0,48–0,86)		0,75 (0,61–0,91)	
Ketverių metų išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklis, proc. (95 proc. PI)	12 (8–15)	5 (3–8)	12 (7–19)	3 (0–8)	12 (8–17)	6 (3–11)	8 (4–15)	4 (1–11)	13 (9–18)	5 (3–10)
Bendras atsako dažnis, n (proc.) [95 proc. PI]	137 (38) [33–43]	90 (25) [21–30]	42 (31) [23–40]	26 (20) [14–28]	87 (43) [36–50]	56 (28) [22–34]	56 (49) [39–58]	35 (31) [23–41]	81 (33) [27–39]	55(22) [17–28]
Gydymo atsakas ketvirtais metais, proc. (95 proc. PI)	25 (17–13)	12 (6–20)	29 (15–45)	0	24 (15–34)	15 (7–26)	17 (8–29)	6 (1–17)	30 (19–41)	16 (7–28)

IPI – ipilimumabas; ITT – (angl. *intense-to-treat*) – ketinti gydyti; NIVO – nivolumabas; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasi-kliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis.

Duomenų „užrakinimas“ ir vertinimas: 2023 m. vasario 13 d.; mažiausias, vidutinis stebėsenos laikotarpis, vertinant bendrąjį išgyvenamumą: 47,9, 54,5 mėn.

nepageidaujamų poveikių tiriamojoje grupėje pasireiškė skiriant pirmus du gydymo kursus, o kontrolinėje grupėje – iki 7–8 gydymo ciklų. 30 proc. tiriamosios grupės ir 18 proc. kontrolinės grupės pacientų nustatyti sunkūs su gydymu susiję nepageidajami poveikiai. Dažniausiai su gydymu susiję sunkūs nepageidajami poveikiai tiriamojoje grupėje buvo: viduriavimas (3 proc.), febrilinė neutropenija (3 proc.) ir anemija (2 proc.); kontrolinėje grupėje: anemija (3 proc.), febrilinė neutropenija (3 proc.) ir trombocitopenija (2 proc.). Su gydymu susijusius nepageidajamus poveikius koregavus pagal skirto gydymo trukmę, bendras jų dažnis buvo mažesnis, skiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinį su chemoterapija, palyginus vien su chemoterapija. Naujausio vertinimo metu saugumo duomenys atitiko jau paskelbtus anks-

2 lentelė. Su gydymu susiję nepageidajami poveikiai

Su gydymu susiję nepageidajami poveikiai ^a , proc.	Nivolumabas ir ipilimumabas su chemoterapija (n = 358)		Chemoterapija (n = 349)	
	Bet kurio laipsnio	3–4 laipsnio	Bet kurio laipsnio	3–4 laipsnio
Bet kokie	92	47	88	38
Lėmę vaistų vartojimo nutraukimą	19	16	7	5
Sunkūs	30	25,4	18	15
Lėmę mirtį	2		2	

Minimali stebėsenos trukmė – 12,2 mėn. ^aNepageidajami poveikiai, pasireiškę nuo pirmos vaistų dozės iki 30 d. po paskutinės vaistų dozės.

čiau. Nebuvo nustatyta jokių naujų saugumo signalų, vertinant navikų su skirtingais histologiniais potipiais gydymą (3 lentelė).

3 lentelė. Saugumo duomenys po ketverių metų stebėsenos

Pacientai, n (proc.)	NIVO + IPI + chemoterapija				Chemoterapija			
	Solidiniai navikai (n = 80)		Acinariniai navikai (n = 63)		Solidiniai navikai (n = 83)		Acinariniai navikai (n = 52)	
	Bet koks laipsnis	3–4 laipsnis	Bet koks laipsnis	3–4 laipsnis	Bet koks laipsnis	3–4 laipsnis	Bet koks laipsnis	3–4 laipsnis
Su gydymu susiję nepageidajami poveikiai ^a	73 (91)	36 (45)	56 (89)	31 (49)	75 (90)	31 (37)	47 (90)	19 (36)
Su gydymu susiję sunkūs nepageidajami poveikiai ^a	21 (26)	18 (22)	24 (38)	20 (32)	15 (18)	14 (17)	10 (19)	9 (17)
Su gydymu susiję nepageidajami poveikiai, lėmę vaistų nutraukimą ^a	20 (25)	15 (19)	15 (24)	13 (21)	5 (6)	3 (4)	4 (8)	3 (6)
Su gydymu susiję mirtys ^b	2 (2)	–	2 (3)	–	0	–	1 (2)	–

^aApima nepageidajamus poveikius, apie kuriuos pranešta nuo pirmosios dozės iki 30 dienų po paskutinės tiriamojo gydymo dozės. ^bMirtys, susijusios su tiriamųjų vaistų toksiskumu, įvykusiu bet kuriuo metu; NIVO + IPI + chemoterapija, solidinių navikų potipis: viduriavimas ir širdies ir kraujagyslių nepakankamumas, viduriavimas krauju (n = po 1); NIVO + IPI + chemoterapija, acinarinių navikų potipis: hepatotoksiškumas ir sepsis (n = po 1); chemoterapija, acinarinių navikų potipis: kvėpavimo nepakankamumas (n = 1).

IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinus galima teigti, kad nivolumabas ir ipilimumabas kartu su dviem chemoterapijos ciklais užtikrina ilgalaikę bendrojo išgyvenamumo ir klinikinę naudą, palyginus vien tik su chemoterapija, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos arba naviko histologijos. Veiksmingumo ir saugumo duomenys patvirtina teigiamą nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija rizikos ir naudos santykį, skiriant jį pirmos eilės metastazavusio NSLPV gydymui.

Vertinant klinikinio tyrimo CheckMate 9LA ketverių metų stebėsenos duomenis, didžiausia bendrojo išgyvenamumo nauda, skiriant nivolumabą ir ipilimumabą kartu su dviem chemoterapijos ciklais, stebėta, esant naviko PD-L1 < 1 proc. arba esant plokščiųjų ląstelių NSLPV; ketverių metų bendrasis išgyvenamumas, palyginus su tik chemoterapijos grupe, atitinkamai buvo 23 proc. ir 13 proc. bei 20 proc. ir 10 proc. Šioje tiriamųjų kategorijoje (PD-L1 < 1 proc. arba plokščiųjų ląstelių NSLPV), vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo bei atsako trukmę, taip pat patvirtinta išliekanti gydymo nauda.

Gydymo nivolumabu ir ipilimumabu kartu su chemoterapija nutraukimas dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių neturėjo neigiamo poveikio ilgalaikiai klinicinei ir veiksmingumo naudai. Ketverių metų bendrasis išgyvenamumas buvo 41 proc., o 27 proc. šių sergančiųjų buvo gyvi be jokio gydymo praėjus ketveriems metams po tiriamųjų vaistų nutraukimo.

Papildoma tiriamoji analizė parodė galimą bendrojo išgyvenamumo naudą, skiriant nivolumabą su ipilimumabu ir dviem chemoterapijos kursais, lyginant tik su chemoterapija esant tiek acinariniam, tiek ir solidiniam (pastarasis potipis susijęs su bloga prognoze) histologiniams potipiems. Nepastebėta naujų saugumo ar gydymo rizikos ženklų.

Visi šie duomenys dar kartą patvirtino, kad nivolumabas ir ipilimumabas kartu su dviem chemoterapijos ciklais yra veiksmingas pirmos eilės gydymas, esant metastazavusiam NSLPV, ypač kai naviko PD-L1 raiška yra mažiau 1 proc. arba nustatomas plokščiųjų ląstelių NSLPV.

Straipsnis paruoštas bendradarbiaujant su kompanija Bristol Myers Squibb.
7356-ELR-2300217. 09/2023.

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. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016; 5(3):288–300.
3. 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;375:1823–33.
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078–92.
5. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040–51.
6. Mok TSK, Wu YL, 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;393:1819–30.
7. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288–301.
8. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2020–31.
9. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, 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;38:1505–17.
10. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, 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;20:924–37.
11. Spigel D, de Marinis F, Giaccone G, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, 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. Presented at: the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress. September 27–October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract 6256.
12. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Caro RB, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 part 1 trial. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(2):289–308.
13. 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.
14. Das R, Verma R, Sznol M, Boddupalli CS, Gettinger SN, Kluger H, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol.* 2015;194(3):950–9.
15. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018; 378(22):2093–104.
16. Paz-Ares LG, Ciuleanu T-E, Lee J-S, Urban L, Caro RB, Park K, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 4-year update from CheckMate 227. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):9016.
17. Paz-Ares LG, Ciuleanu T-E, Lee J-S, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 4-year update from CheckMate 227. Paper presented at the ASCO Annual Meeting. 2021; Virtual.
18. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open.* 2021;6(5):100273.
19. Matulionė J. Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas nivolumabu ir ipilimumabu derinyje su dvejais chemoterapijos kursais. *Pulmonologija ir alergologija.* 2022; 6(1):97–104.
20. Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M, Cobo-Dols M, Bordeave S, Juan-Vidal O, et al. First-line nivolumab + ipilimumab + chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer from CheckMate 9LA: 4-year clinical update and outcomes by tumor histologic subtype. Available at: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/220588>.
21. OPDIVO (nivolumab) injection label. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125554s112lbl.pdf