

# Prailginto pembrolizumabo dozavimo režimo saugumo analizė, gydant pacientus, sergančius metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu

SAFETY ANALYSIS OF EXTENDED PEMBROLIZUMAB DOSING FOR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

GEDIMINAS VASILIAUSKAS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Pembrolizumabas yra monokloninis antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą-1 (angl. *programmed cell death protein-1*, PD-1), skiriamas metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (NSLPV) gydyti kaip monoterapija arba kartu su chemoterapija, priklausomai nuo programuotos ląstelės žūties baltymo ligando (angl. *programmed cell death-ligand 1*, PD-L1) raiškos navikiniame audinyje. Prailginto pembrolizumabo dozavimo režimas leidžia sumažinti pacientų vizitų sveikatos priežiūros įstaigose skaičių, išlaikant gydomąjį poveikį ir nepadidinant nepageidaujamų reiškinių dažnio. Ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas nepageidaujamų reiškinių atsiradimui, pereinant nuo standartinio pembrolizumabo dozavimo režimo prie prailginto, nes šie reiškiniai gali atsirasti po pirmųjų režimo pakeitimo ciklų ir gali padėti prognozuoti atsaką į gydymą.

**Reikšminiai žodžiai:** nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, pembrolizumabas, su imunine sistema susiję nepageidaujami reiškiniai.

**Summary.** Pembrolizumab is a monoclonal antibody against programmed cell death protein-1 (PD-1) for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), either as monotherapy or in combination with chemotherapy, depending on the programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression in tumor tissue. The prolonged dosing regimen of pembrolizumab allows to reduce the number of patient visits to health care facilities while maintaining the therapeutic effect and without increasing the frequency of adverse reactions. Special attention should be paid to the occurrence of immune related adverse reactions when switching from the standard pembrolizumab dosing regimen to the extended one, since these reactions may occur after the first cycles of the new regimen and may help predict treatment response.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, immune-related adverse events.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1240>

## IVADAS

Plaučių vėžys išlieka viena dažniausiai nustatomų onkologinių ligų pasaulyje. Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) duomenimis, 2020 m. ši liga nustatyta daugiau nei 2,2 mln. pacientų (11,4 proc. visų naujų vėžio atvejų) ir lėmė beveik 1,8 mln. mirčių (18,0 proc. visų mirčių nuo vėžio) [1]. Ilgą laiką pagrindinis pažengusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymas buvo chemoterapija, tačiau tobulėjant šios ligos patogenezės suvokimui, klinikinėje praktikoje pritaikyti nauji gydymo metodai, tarp jų ir imunoterapija [2]. Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino G4 antikūnas, prisijungiantis ir blokuojantis programuotos ląstelės žūties baltymą-1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1). Šis vaistas rekomenduojamas Europos medicininės onkologijos draugijos (angl.

*European Society for Medical Oncology*, ESMO) ir Tarptautinė plaučių vėžio tyrimų asociacijos (angl. *The International Association for the Study of Lung Cancer*, IASLC) metastazavusio NSLPV pirmos eilės gydymui, navikiniame audinyje nenustačius epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno aktyvinamosios mutacijos arba anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*, ALK) geno translokacijos ir gali būti skiriamas kaip monoterapija arba derinama su chemoterapija, priklausomai nuo programuotos ląstelės žūties baltymo ligando-1 (angl. *programmed cell death-ligand 1*, PD-L1) raiškos navikiniame audinyje. III fazės klinikinių tyrimų KEYNOTE-024, KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 rezultatai lėmė, kad veiksminga ir gerai toleruojama imunoterapija pembrolizumabu

# Farmakoterapija

tapo neatsiejama metastazavusio NSLPV gydymo dalis [3–5].

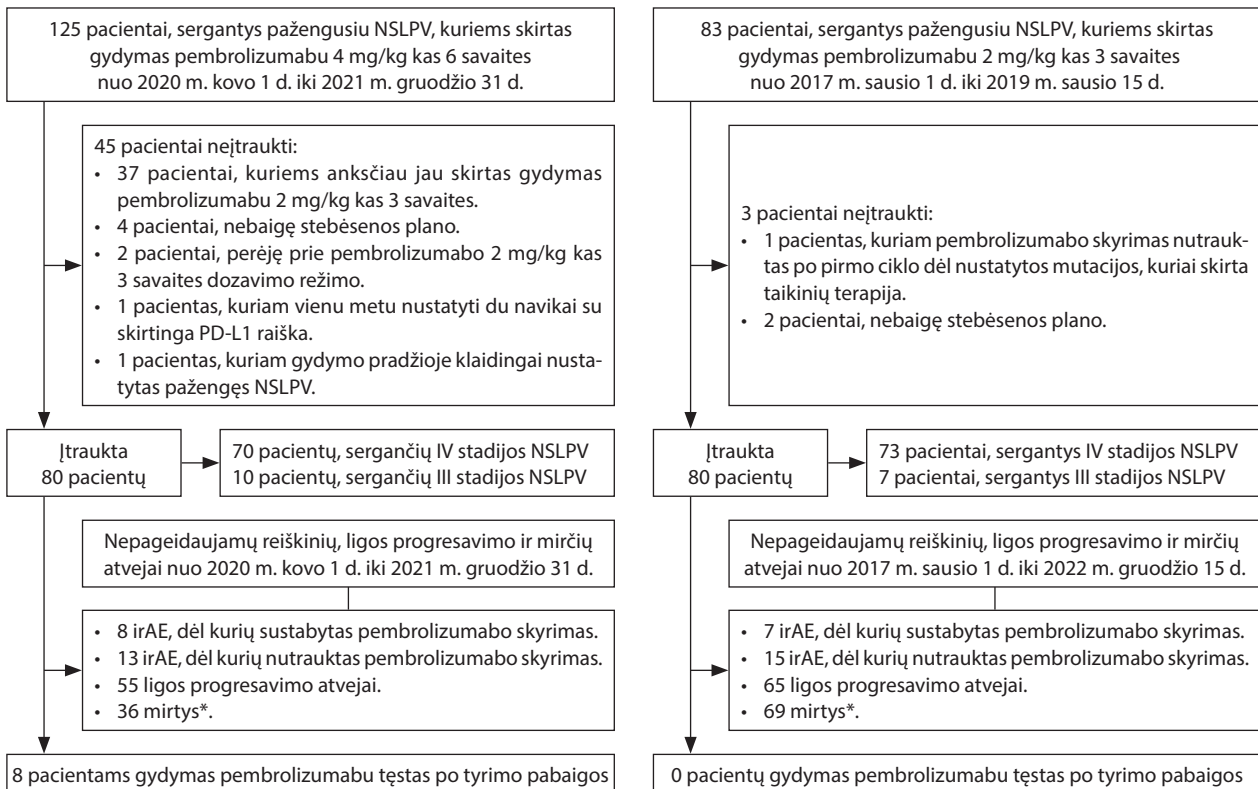
Standartinio pembrolizumabo dozavimo, skiriant vaistą 2 mg/kg arba 200 mg kas 3 savaites (Q3W), veiksmingumas įrodytas, tačiau ilgėjanti pacientų gyvenimo trukmė, didėjančios sveikatos priežiūros išlaidos ir neseniai pasaulį sukrėtusi COVID-19 pandemija lėmė augantį poreikį mažinti pacientų vizitų sveikatos priežiūros įstaigose skaičių. Tai sukėlė susidomėjimą alternatyviais vaisto dozavimo režimais. Klinikiniais tyrimais pagrįsto farmakokinetikos modelio duomenimis, prailgintas pembrolizumabo dozavimo režimas po 4 mg/kg arba 400 mg kas 6 savaites (Q6W) sukelia ir palaiko panašų tikslių PD-1 molekulių išotiniumą kaip ir standartinis Q3W dozavimas [6]. Be to, dėl plataus pembrolizumabo terapinio indekso didžiausia vaisto koncentracija, dozuojant Q6W režimu, reikšmingai mažesnė už tą, kuri buvo pasiekta klinikinių tyrimų metu, skiriant didžiausią gerai toleruojamą vaisto dozę (t. y. 10 mg/kg kas 2 savaites).

Kanadoje atliktas retrospektyvusis tyrimas palygino IV stadijos NSLPV sergančių pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc., gydymo rezultatus, skiriant pembrolizumabo monoterapiją Q3W ir Q6W režimais. Sutapatinus pacientų, gydytų pembrolizumabo imunoterapija Q3W ir Q6W režimais, atvejus 2:1, bendras išgyvenamumas buvo 13,5 mėn.

Q3W grupėje (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 11,4–15,7) ir 22,3 mėn. Q6W grupėje (95 proc. PI – 13,8–30,8), reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta ( $p = 0,145$ ) [7]. Tyrimo metu nebuvo vertintas nepageidaujamų reiškinių dažnis. Po Japonijos Nacionalinio vėžio centro ligoninėje atlikto pažengusių NSLPV sergančių pacientų tyrimo iškilo klausimas, ar pembrolizumabo dozavimo režimo pakeitimas iš Q3W į Q6W lėmė dažnesnius su imunine sistema susijusius nepageidaujamus reiškinius (angl. *immune-related adverse events*, irAE) arba jų pasunkėjimą [8]. Po dozavimo režimo pakeitimo per pirmus tris ciklus šie reiškiniai pasireiškė arba pasunkėjo 37,8 proc. pacientų (trečio arba sunkesnio laipsnio – 15,6 proc.). Dažniausiai nustatytas autoimuninis pneumonitas (24,4 proc. pacientų). Šio tyrimo rezultatų pritaikymą gali lemti skirtumai tarp azi-jiečių ir kaukaziečių rasių, todėl svarbu atlikti skirtingų pembrolizumabo dozavimo režimų palyginimą kitose populiacijose. Toliau pateikiami dviejų klinikinių tyrimų, kurių metu vertintas prailginto pembrolizumabo dozavimo režimo saugumas, rezultatai.

## PRAILGINTO PEMBROLIZUMABO DOZAVIMO REŽIMO SAUGUMAS

Kanados Kvebeko kardiologijos ir pulmonologijos institute atliktas retrospektyvusis tyrimas, kuriame dalyvavo pažengusių NSLPV sergantys pacientai,



1 pav. Tirtų asmenų pasiskirstymas

\*Pacientai galėjo būti daugiau nei vienoje kategorijoje.

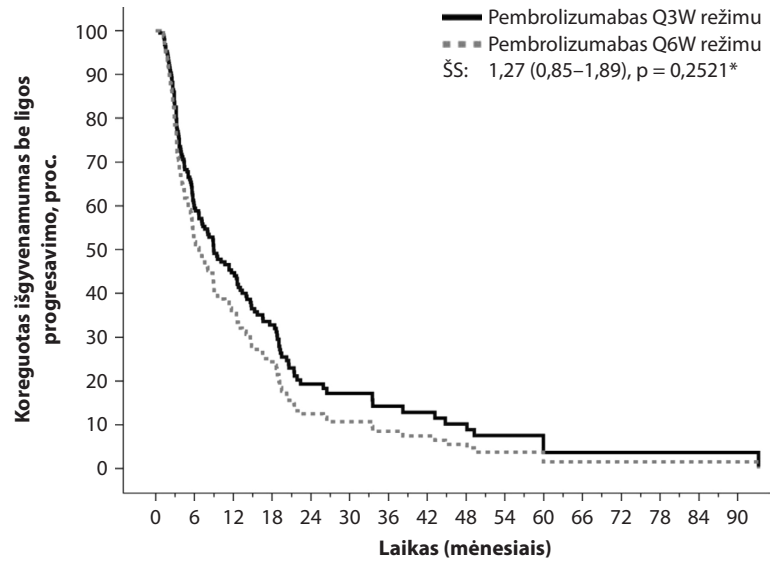
irAE – su imunine sistema susiję nepageidaujami reiškiniai; NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas-1.

kurie nuo 2020 m. kovo 1 d. iki 2021 m. gruodžio 31 d. gydyti pembrolizumabo monoterapija 4 mg/kg Q6W režimu [9]. Į šią grupę nebuvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau skirtas gydymas pembrolizumabu Q3W su (be) chemoterapija. Į lyginamąją grupę įtraukti visi pacientai, kurių pažengusios stadijos NSLPV gydymui nuo 2017 m. sausio 1 d. iki 2019 m. sausio 15 d. skirtas gydymas pembrolizumabo monoterapija 2 mg/kg Q3W režimu. Pirminiai tyrimo tikslai buvo palyginti bendrojo išgyvenamumo trukmę, gyvenimo trukmę be ligos progresavimo bei irAE dažnį ir sunkumą tarp pažengusia NSLPV sergančių pacientų, skiriant pembrolizumabą Q6W arba Q3W režimu. Antrinis tyrimo tikslas – nustatyti dozavimo režimo toksiškumo įtaką imunoterapijos tęsimui kiekvienoje grupėje.

Iš 125 pažengusių NSLPV sergančių ir Q6W pembrolizumabo dozavimo režimu gydytų pacientų įtraukimo kriterijus atitiko 80 (1 pav.). Iš jų 70 pacientų nustatytas IV stadijos NSLPV, o 10 pacientų – vietiškai išplitęs NSLPV, kuriam gydyti nebuvo galima skirti chirurginio arba radikalaus chemospindulinio gydymo. Į lyginamąją Q3W grupę pateko 80 pacientų (1 pav.), tarp jų 73 sergantieji IV stadijos NSLPV ir septyni pacientai, sergantys vietiškai išplitusiu NSLPV, kuriems nebuvo galimas radikalus gydymas. Stebėsenos trukmės mediana buvo  $14,5 \pm 8,6$  mėn. Q6W grupėje ir  $18,3 \pm 19,6$  mėn. Q3W grupėje.

Siekiant standartizuoti rezultatus tarp grupių, viena 4 mg/kg Q6W pembrolizumabo dozė vertinta kaip du gydymo ciklai. Pagal šį režimą, pacientams, gydytiems Q6W dozavimo režimu, vidutiniškai skirti aštuoni pembrolizumabo ciklai, o Q3W grupėje – šeši ciklai. Tyrimo pabaigoje Q6W grupėje pilnas dviejų metų gydymo kursas skirtas penkiems pacientams (6 proc.), tęsiamas dar aštuoniems (10 proc.). Q3W grupėje dviejų metų gydymo kursą sėkmingai baigė 6 pacientai (8 proc.). Stebėsenos laikotarpiu 55 pacientams (69 proc.) Q6W grupėje nustatytas ligos progresavimas, iš jų 33 (60 proc.) skirtas vėlesnės eilės gydymas, 36 (45 proc.) šios grupės pacientai mirė. Q3W grupėje ligos progresavimas užfiksuotas 65 pacientams (81 proc.), iš kurių 35 (54 proc.) toliau taikytas vėlesnės eilės gydymas, 69 tiriamieji (86 proc.) mirė.

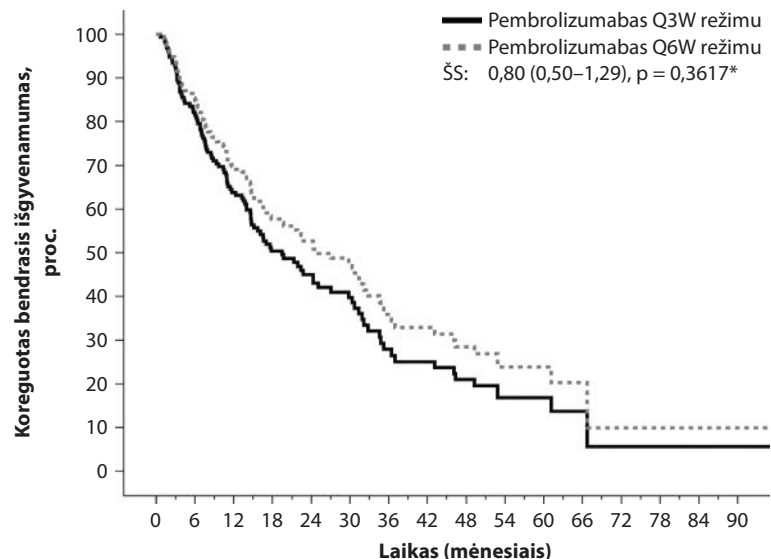
Lyginant gydymo veiksmingumo rezultatus tarp tiriamųjų grupių, bendrojo išgyvenamumo trukmės



2 pav. Q6W ir Q3W grupių išgyvenamumas be ligos progresavimo

\*ŠS skaičiavimo atskaitos grupė – Q3W.

Q3W – standartinio pembrolizumabo dozavimo režimo grupė, skiriant vaistą kas 3 savaites; Q6W – prailginto pembrolizumabo dozavimo režimo grupė, skiriant vaistą kas 6 savaites; ŠS – šansų santykis.



3 pav. Q6W ir Q3W grupių bendrasis išgyvenamumas

\*ŠS skaičiavimo atskaitos grupė – Q3W.

Q3W – standartinio pembrolizumabo dozavimo režimo grupė, skiriant vaistą kas 3 savaites; Q6W – prailginto pembrolizumabo dozavimo režimo grupė, skiriant vaistą kas 6 savaites; ŠS – šansų santykis.

mediana Q6W grupėje nepasiekta, o Q3W grupėje buvo 20,5 mėn. (95 proc. PI – 13,7–29,8), o statistškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta (koreguotas šansų santykis (ŠS) – 0,80, 95 proc. PI – 0,50–1,29) (2 pav.). Q6W grupėje gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėn. (95 proc. PI – 5,0–10,7), palyginus su 8,9 mėn. (95 proc. PI – 5,6–14,1) Q3W grupėje ir taip pat reikšmingai nesiskyrė (koreguotas ŠS – 1,27, 95 proc. PI – 0,85–1,89) (3 pav.).

Nepageidaujamų reiškinių sunkumas tyrimo metu vertintas pagal bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. *Common Terminology*

# Farmakoterapija

Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 versiją. Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo pradžios mediana Q6W ir Q3W grupėse buvo atitinkamai  $4,1 \pm 4,2$  ir  $4,2 \pm 6,0$  mėn. Lyginant irAE dažnius, Q6W grupėje irAE nustatyti 61 (76 proc.) pacientui, trečio arba aukštesnio laipsnio irAE pasireiškė 14 (18 proc.). Panašūs rezultatai užfiksuoti ir Q3W grupėje, kurioje irAE nustatyti 59 (74 proc.) pacientams, o trečio arba aukštesnio laipsnio – 15 (19 proc.), tačiau šioje grupėje fiksuotas vienintelis penkto laipsnio irAE – miokardito atvejis (1 lentelė). Q6W grupėje imunoterapija dėl irAE sustabdyta aštuoniems pacientams (10 proc.), o nutraukta – 13 (16 proc.). Q3W grupėje gydymo sustabdymo prireikė septyniems pacientams (9 proc.), tačiau gydymo nutraukimo prireikė dažniau nei Q6W grupėje – 15 pacientų (19 proc.). Nors Q6W režimo grupėje pneumonito dažnis buvo mažesnis – šešiams pacientams (8 proc.), palyginus su devyniais pacientais (11 proc.) Q3W grupėje, sunkus trečio arba aukštesnio laipsnio pneumonitas abiejose grupėse nustatytas panašiu dažniu – atitinkamai keturiems (5 proc.) ir trimis (4 proc.) pacientams. Gydymo imunosupresantais dėl irAE prireikė 26 pacientams (33 proc.) Q6W grupėje ir 23 (29 proc.) Q3W grupėje.

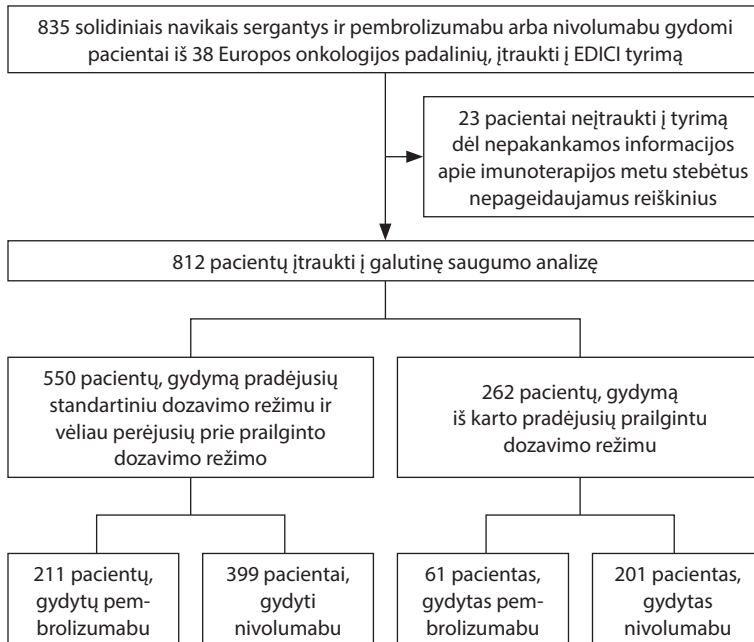
Neseniai publikuoto daugiacentrio EDICI tyrimo metu siekta įvertinti perėjimo nuo standartinio prie prailginto imunoterapijos dozavimo įtaką gydymo saugumui, esant skirtingiems vėžio tipams, taip pat apibūdinti vėžiu sergančių pacientų, kuriems iš anksto skirtas prailginto dozavimo režimas, irAE spektrą ir galimą ryšį tarp irAE ir bendrojo išgyvenamumo [10]. Tyrimo laikotarpiu (nuo 2015 m. balandžio iki 2021 m. gruodžio mėn.) trisdešimtyje Europos centrų retrospektyviai identifikuoti pacientai, kuriems nustatyti piktybiniai navikai ir pagal indikacijas skirtas gydymas pembrolizumabo arba nivolumabo monoterapija. Įtraukti 18 metų arba vyresni pacientai. Tirtos dvi pacientų grupės: pacientai, kuriems pembrolizumabo arba nivolumabo monoterapijos dozavimo režimas gydymo metu pakeistas iš standartinio į prailgintą, ir pacientai, kuriems gydymas pembrolizumabu arba nivolumabu iš karto po ligos nustatymo pradėtas prailgintu režimu.

irAE sunkumas vertintas pagal CTCAE 5.0 versiją, toliau detalizuojant irAE pagal organą arba sistemą,

1 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai

	Prailgintas (Q6W) dozavimo režimas (N = 80)		Standartinis (Q3W) dozavimo režimas (N = 80)	
	Bet kurio laipsnio irAE	3–5 laipsnio irAE	Bet kurio laipsnio irAE	3–5 laipsnio irAE
Bet kuris irAE	61 (76 proc.)	14 (18 proc.)	59 (74 proc.)	15 (19 proc.)
Odos bėrimas	13 (16 proc.)	2 (3 proc.)	15 (19 proc.)	5 (6 proc.)
Hipotiroidizmas	11 (14 proc.)	11 (14 proc.)	7 (9 proc.)	0 (0)
Hipertiroidizmas	1 (1 proc.)	0 (0)	1 (1 proc.)	0 (0)
Antinksčių nepakankamumas	3 (4 proc.)	0 (0)	2 (3 proc.)	0 (0)
Cukrinis diabetas	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)
Kolitas	7 (9 proc.)	2 (3 proc.)	6 (8 proc.)	1 (1 proc.)
Burnos mukozitas	1 (1 proc.)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pankreatitas	0 (0)	0 (0)	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)
Hepatitis	2 (3 proc.)	2 (3 proc.)	6 (8 proc.)	1 (1 proc.)
Pneumonitas	6 (8 proc.)	4 (5 proc.)	9 (11 proc.)	3 (4 proc.)
Artritas	10 (13 proc.)	2 (3 proc.)	8 (10 proc.)	2 (3 proc.)
Inkstų pažeidimas	3 (4 proc.)	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)	0 (0)
Neuropatija	1 (1 proc.)	0 (0)	1 (1 proc.)	0 (0)
Konjunktivitas	1 (1 proc.)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Burnos sausumas	1 (1 proc.)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Miokarditas	0 (0)	0 (0)	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)

irAE – su imunitetu susiję nepageidaujami reiškiniai.



4 pav. Tirtų asmenų pasiskirstymas

EDICI – prailginto dozavimo intervalo režimo tyrimas pacientams, gydytiems imuninės patikros slopikliais (angl. *Extended interval Dosing in patients receiving Immune Checkpoint Inhibitors study*).

remiantis Vėžio imunoterapijos draugijos (angl. *Society for Immunotherapy of Cancer*) gairėmis. Pacientų, kurių gydymo režimas pakeistas iš standartinio į prailgintą, bendrojo išgyvenamumo trukmė skaičiuota nuo šio

pakeitimo datos, o standartinio dozavimo režimo bendrasis išgyvenamumas nevertintas, nes visiems šiems pacientams dozavimo režimas buvo pakeistas, o tam pacientas turėjo būti išgyvenęs iki pakeitimo momento ir anksčiau nebuvo galima tikėtis mirties.

Iš 835 tyrime dalyvavusių pacientų 812 buvo įtraukti į galutinę saugumo analizę (4 pav.). 23 pacientai neįtraukti dėl nepakankamo informacijos apie imunoterapijos metu pastebėtus nepageidaujamus reiškinius. Dažniausi navikų histologiniai tipai buvo melanoma ir NSLPV, nustatyti atitinkamai 456 (56,2 proc.) ir 204 (25,1 proc.) pacientų. 663 pacientams (81,6 proc.) nustatyta lokaliai pažengusi arba metastazavusi liga. Gydytas pembrolizumabu skirtas 272 pacientams (33,5 proc.). Daugumai, t. y. 550 pacientų (67,7 proc.), gydymas imunoterapija pradėtas standartiniu dozavimo režimu ir toliau pakeistas į prailgintą, likę 262 pacientai (32,3 proc.) iš karto gydymą pradėjo prailgintu režimu. Taikant standartinį dozavimo režimą, pacientams vidutiniškai skirta 13 gydymo kursų, o prailgintą – septyni (vieno prailginto dozavimo ciklo trukmė atitiko dviejų standartinio). Dažniausia perėjimo prie prailginto dozavimo priežastis – gydančio gydytojo sprendimas 465 atvejų (84,6 proc.), o 73 (13,2 proc.) – paciento pageidavimas.

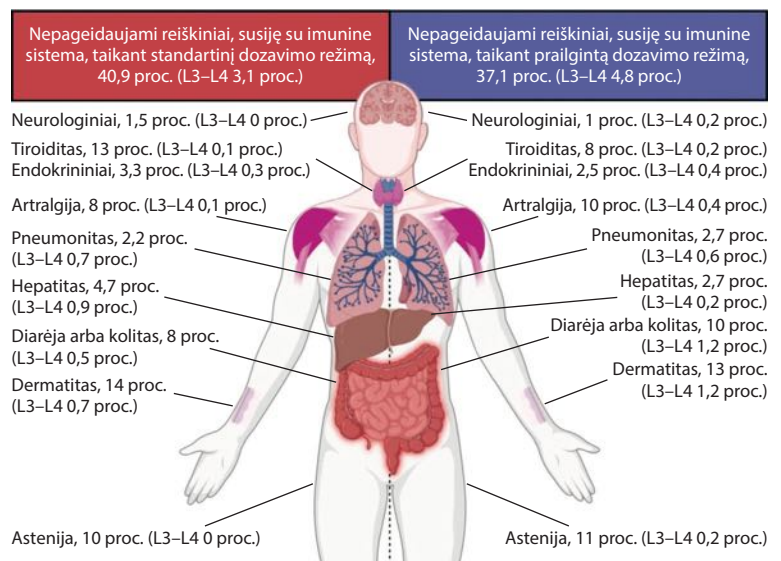
Tyrimo metu bent vieną irAE patyrė 368 pacientai (45,3 proc.), trečio arba ketvirto laipsnio – 52 pacientai (6,4 proc.). Pembrolizumabo monoterapija gydytiems pacientams irAE nustatyti 128 atvejais (47,1 proc.). 550 pacientams, gydytiems imunoterapija standartiniu dozavimo režimu, irAE stebėta 225 atvejais (40,9 proc.), o trečio arba ketvirto laipsnio irAE – 17 (3,1 proc.). Perėjus prie prailginto dozavimo režimo, šiems pacientams irAE nustatyti 179 atvejais (37,1 proc.), o trečio arba ketvirto laipsnio irAE – 23 (4,8 proc.). Pažymėtina, kad beveik pusė visų irAE, t. y. 78 (44,6 proc.), nustatyta po gydymo režimo pakeitimo prieš tai jų neturėjusiems pacientams. 12 atvejų (52,2 proc.) nustatyti trečio arba ketvirto laipsnio irAE. Jau po pirmo prailginto dozavimo režimo kurso pasireiškė 43 proc. visų nustatytų ir 30,4 trečio arba ketvirto laipsnio irAE. 34 pacientai (6,2 proc.) grįžo prie standartinio dozavimo režimo, o dažniausia (15 pacientų (44,1 proc.)) grįžimo priežastis – gydymo toksiškumas. 262 pacientams, kuriems gydymas iškart pradėtas prailgintu režimu, irAE nustatyti 107 atvejų (40,8 proc.), o trečio arba ketvirto laipsnio – 14 (5,3 proc.). Iš 18 pacientų, kurie nuo prailginto dozavimo perėjo prie standartinio, septyni (38,8 proc.) – dėl pasireiškusio toksiškumo.

Pritaikius daugianarės logistinės regresijos modelį ir atsižvelgiant į gydymo ciklą

skaičių, perėjimas prie prailginto dozavimo režimo buvo susijęs su mažesne irAE tikimybe (koreguotas ŠS – 0,83, 95 proc. PI – 0,64–0,99), o trečio arba ketvirto laipsnio irAE tikimybė nepakito (koreguotas ŠS – 1,55, 95 proc. PI – 0,81–2,94), o NSLPV sergančiųjų pogrupyje nebuvo pastebėta pokyčių tarp standartinio ir prailginto dozavimo įtakos irAE nei bet kurio laipsnio (koreguotas ŠS – 1,31, 95 proc. PI – 0,80–2,12), nei trečio arba ketvirto laipsnio irAE atžvilgiu (koreguotas ŠS – 2,97, 95 proc. PI – 0,73–11,98).

Dažniausios irAE išraiškos pacientams, gydomiems imunoterapija standartiniu režimu, buvo dermatitas, tiroiditas ir astenija (5 pav.). Perėjus prie prailginto dozavimo režimo, irAE pobūdis ir dažnis žymiai nepasikeitė nei naujo gydymo režimo pradžioje, nei eigoje. Pakeitus gydymo režimą, dažniausiai nustatyti irAE buvo dermatitas, astenija ir viduriavimas arba kolitas (5 pav.). Pacientams, kurie iš karto pradėjo gydymą prailgintu režimu, dažniausiai nustatytas dermatitas (n = 32, 12,2 proc.), viduriavimas arba kolitas (n = 32, 12,2 proc.) ir tiroiditas (n = 26, 9,9 proc.).

Vertinant sunkesnius irAE, pneumonitas nustatytas 12 pacientų (2,2 proc.), kuriems taikytas standartinis dozavimo režimas, ir trims pacientams (0,6 proc.) po perėjimo prie prailginto dozavimo (p = 0,45). Nuo gydymo pradžios taikyto prailginto dozavimo režimo grupėje duomenys buvo panašūs – pneumonitas nustatytas 13 pacientų (2,7 proc.). O hepatitas pasireiškė 26 pacientams (4,7 proc.) standartinio dozavimo metu, šešiams (1,2 proc.) – perėjus prie prailginto dozavimo (p = 0,12) ir 13 (2,7 proc.) – pradėjus gydymą nuo prailginto dozavimo režimo. Daugiasistemiai irAE nustatyti 104 pacientams (18,9 proc.), skiriant imunoterapiją standartiniu dozavimo režimu, ir 79 (16,4 proc.) –



5 pav. Nepageidaujamų reiškinių spektras vėžiui sergantiems pacientams standartinio imunoterapijos dozavimo metu ir perėjus prie prailginto dozavimo režimo

L – sunkumo laipsnis.

# Farmakoterapija

perėjus prie gydymo prailgintu režimu ( $p = 0,21$ ). Į analizės modelį įvedus skirtų ciklų skaičių, perėjimas prie prailginto dozavimo režimo buvo susijęs su mažesne daugiasistemių irAE pasireiškimo tikimybe (koreguotas ŠS – 0,80, 95 proc. PI – 0,58–0,99). Imunoterapiją nuo gydymo pradžios dozuojant prailgintu režimu, bet kurio laipsnio pneumonitas ir hepatitas atitinkamai nustatyti 16 (6,1 proc.) ir 12 (4,6 proc.) pacientų, o daugiasistemiai irAE – 30 (11,4 proc.) pacientų.

Tyrimo duomenimis, irAE, išsivystę prailginto dozavimo režimo metu, buvo susiję su reikšmingai ilgesne pacientų bendrojo išgyvenamumo trukme. Pacientai, perėję nuo standartinio dozavimo režimo prie prailginto ir kuriems nustatyta bent vienas irAE, nepasiekė bendrojo išgyvenamumo trukmės medianos. Nenustačius irAE, išgyvenamumo mediana siekė 40,4 mėn. (95 proc. PI – 26,4–nepasiekta,  $p = 0,005$ ) (6A pav.). Atitinkami rezultatai nustatyti ir pacientams, kuriems gydymas imunoterapija nuo ligos pradžios pradėtas pagal prailginto dozavimo režimą. Pasireiškus irAE, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 34,2 mėn. (95 proc. PI – 19,1–nepasiekta), nesant irAE – 23,4 mėn. (95 proc. PI – 17,4–27,1) (6B pav.).

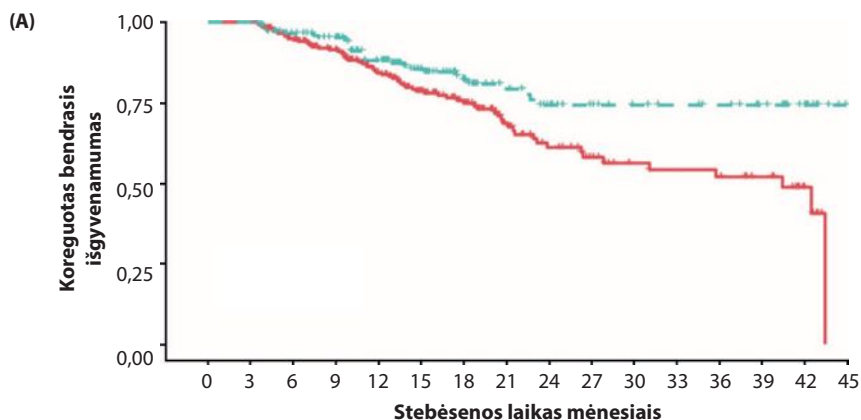
Ryšys tarp irAE atsiradimo ir bendrojo išgyvenamumo trukmės patvirtintas naudojant kelių kintamųjų modelį, apimančią naviko histologinį tipą, gydymo tipą (adjuvantinis arba sisteminis pirmos arba vėlesnės eilės) ir funkcinę būklę pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) paciento bendros būklės vertinimo skalę (ECOG). Nuo standartinio dozavimo režimo perėjusių pacientų grupėje koreguotas ŠS buvo 0,53 (95 proc. PI – 0,34–0,82), o prailginto režimo gydymą iškart pradėjusių pacientų – 0,57 (95 proc. PI – 0,35–0,93).

## APTARIMAS

Pateikti retrospektyvieji tyrimai, pagrįsti klinicine praktika ir joje kylančiais iššūkiais. Dėl plataus pembrolizumabo pritaikymo įvairioms klinikinėms indikacijoms retesnis vaisto dozavimas suteikia daugiau

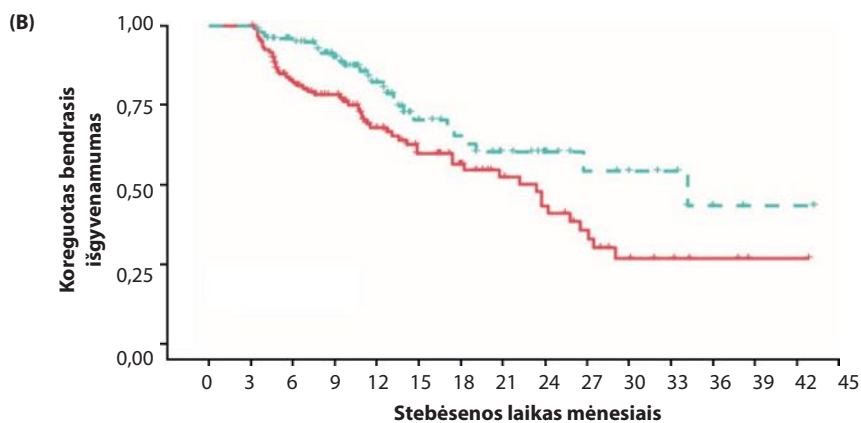
lankstumo sveikatos priežiūros įstaigoms ir patogumo vėžiu sergantiems pacientams.

Prailginto pembrolizumabo dozavimo režimas klinikinėje praktikoje pritaikytas pagal farmakokinetinį modelį, pagrįstą KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 ir KEYNOTE-010 tyrimų rezultatais [6]. Nors KEYNOTE-555 tyrimas, kuriame dalyvavo nerezektabilia III arba IV stadijos melanoma sergantys ir pembrolizumabo monoterapija Q6W gydyti pacientai, parodė mažesnę pembrolizumabo ekspozicijos kintamumą nei prognozuota pagal modelį, didžiausia vaisto koncentracija plazmoje po pirmos dozės buvo apie du kartus didesnė, nei vartojant 200 mg Q3W, o po vėlesnių – apytiksliai 1,5 karto [11]. Šiame straipsnyje aptariamieji tyrimai pateikia informaciją apie pembrolizumabo dozavimo režimo farmakokinetikos išraišką klinikinėje praktikoje.



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius

irAE nenustatyta	270	270	228	202	165	127	90	59	45	34	27	25	24	18	7	0
Nustatyta bent viena irAE	174	174	158	149	116	90	68	51	41	34	30	28	26	21	11	0



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius

irAE nenustatyta	122	122	91	74	55	41	33	24	19	13	8	6	3	1	1	0
Nustatyta bent viena irAE	101	101	87	69	47	31	26	20	15	9	8	6	3	1	1	0

6 pav. Bendra išgyvenamumo trukmė pagal irAE pasireiškimą pacientams, gydytiems prailgintu imunoterapijos dozavimo režimu, perėjus nuo standartinio dozavimo režimo (A) ir gydymą prailgintu dozavimo režimu pradėjus iš karto (B)

irAE – su imunine sistema susiję nepageidaujami reiškiniai.

Pirmame tyrime pacientų bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana Q6W grupėje nepasiekta, o Q3W grupėje – 20,5 mėn. Šie rezultatai panašūs kaip ir III fazės klinikinių tyrimų KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042 PD-L1  $\geq$  50 proc. grupės (atitinkamai 26,3 mėn. ir 20,0 mėn.) [3, 12]. Gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėn. Q6W grupėje ir 8,9 mėn. Q3W grupėje, o statistškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenumatyta. Šie duomenys taip pat atitiko klinikinių tyrimų rezultatus ir buvo pasiekti išlaikant panašų irAE dažnį: Q6W grupėje bet kurio laipsnio irAE nustatyti 76 proc. pacientų, trečio arba aukštesnio laipsnio – 18 proc., Q3W grupėje – atitinkamai 74 proc. ir 19 proc. Šie irAE duomenys žymiai skiriasi nuo stebėtų KEYNOTE-024, KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407, tokiam skirtumui įtakos galimai turėjo skirtingų irAE, tokių kaip odos reakcijos, vertinimas [3–5]. Tyrimo metu pneumonito dažnis tarp Q6W ir Q3W grupių nežymiai kito ir atitiko KEYNOTE-024 duomenis, pagal kuriuos pneumonitas nustatytas 8,4 proc., o trečio arba aukštesnio laipsnio – 3,2 proc. pacientų [3]. Q3W grupėje imunoterapija dėl irAE nutraukta dažniau nei Q6W. Q3W grupė rinkta anksčiau (2017–2019 m.) nei Q6W (2020–2021 m.), todėl šiuos skirtumus galima paaiškinti augančia su onkologiniais pacientais ir imunoterapija dirbančių gydytojų patirtimi ir gerėjančiu imuninės patikros slopiklių toksiškumo supratimu bei valdymu.

Daugiacentrio Europos populiacijos EDICI tyrimo duomenimis, irAE nustatyti 45,3 proc. pacientų, gydytų pembrolizumabo arba nivolumabo monoterapija, trečio arba ketvirto laipsnio – 4,8 proc. pacientų bei atitiko rezultatus, kurių galima tikėtis praktikoje pagal kitų klinikinių tyrimų duomenis [3, 12, 13]. Vaistų dozavimo režimo pakeitimas ne tik nepadidino, bet galimai sumažino irAE pasireiškimo dažnį, perėjusių į prailginto dozavimo režimo pacientų grupėje, stebint 37,1 proc. bet kurio laipsnio ir 4,8 proc. trečio arba ketvirto laipsnio irAE dažnį. Tai greičiausiai lėmė itin mažą (tik 6,2 proc.) prie ankstesnio dozavimo režimo grįžti nusprendusių pacientų skaičių.

Pacientams perėjus prie prailginto gydymo režimo, po pirmo kurso pasireiškė 43 proc. visų ir 30,4 proc. trečio arba ketvirto laipsnio šioje grupėje nustatytų irAE. Šie rezultatai rodo ankstesnio Japonijos NSLPV pacientų tyrimo duomenis [8]. Dėl retesnių vizitų šios pacientų grupės stebėseną pirmųjų ciklų metu turėtų būti intensyvesnė.

Tarp gydymą imunoterapija prailgintu režimu iš karto pradėjusių pacientų bet kurio laipsnio irAE nustatyti 40,8 proc., o trečio arba ketvirto laipsnio – 5,3 proc. dažniu. Dėl šio tyrimo dalyvavusios standartinio dozavimo režimo grupės tendencingumo atrinkti ilgiau išgyvenančius ir gerai gydymą toleruojančius pacientus, kurie galėtų vėliau pereiti prie prailginto

dozavimo režimo, irAE dažnio šiose grupėse tiesioginis palyginimas nebuvo galimas. Lyginant su KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 ir retrospektyviųjų klinikinių tyrimų duomenimis, ilgesnis imunoterapijos dozavimo režimas irAE dažniu nežymiai skiriasi nuo standartinio [3, 12, 14, 15]. Ši tendencija rodo gana gerą imunoterapijos nepageidaujamų reiškinių kontrolę kasdienėje praktikoje, nepaisant retesnių pacientų vizitų ir mažesnės kontakto su gydytoju trukmės.

Vis daugiau dėmesio skiriama irAE, kaip atsako į gydymą imunoterapija žymens, reikšmę. Klinikinių tyrimų duomenimis, rastas glaudus ryšys tarp autoimuninių reakcijų ir priešnavikinio imunoterapijos poveikio [16]. EDICI tyrimo duomenimis, pacientai, gydyti prailginto imunoterapijos dozavimo režimu ir kuriems nustatytas bent vienas irAE, pasižymėjo ilgesne bendrojo išgyvenamumo trukme nei tie, kuriems irAE nenumatyta. NSLPV sergančių ir pembrolizumabo monoterapija gydytų pacientų duomenys rodo, kad bet kurio laipsnio irAE nustatymas yra susijęs su didesniu bendrojo atsako į gydymą dažniu, ilgesniu bendruoju išgyvenamumu ir išgyvenamumu be ligos progresavimo [14, 15]. Nors trečio arba ketvirto laipsnio irAE taip pat susiję su didesniu bendrojo atsako į gydymą dažniu, išgyvenamumas nežymiai prailgėja, tikėtina dėl neigiamų pasekmių, nusveriančių gydymo naudą [15]. Nors ir atsirandantys tik gydymo metu, irAE galėtų būti vertingas ir gana anksti nustatomas predikcinis imunoterapijos veiksmingumo žymuo.

Kaip rodo aptartieji tyrimai, prailgintas imunoterapijos, o tarp jų ir pembrolizumabo, dozavimo režimas yra pakankamai veiksmingas ir saugus, taikant klinikinėje praktikoje. Tai leidžia numatyti tolesnius prospektyvinius tyrimus, kurie galėtų ne tik atsižvelgti į prailginto imunoterapijos dozavimo režimo saugumą ir veiksmingumą, bet įvertinti ir ekonominę bei socialinę šio pasirinkimo naudą.

## APIBENDRINIMAS

Imunoterapija pembrolizumabu yra veiksminga ir gerai toleruojama gydant įvairių lokalizacijų vėžį, tarp jų ir NSLPV. Platus vaisto terapinis indeksas leidžia vaistą skirti didesnėmis dozėmis, taip prailginant veikimo laiką ir sumažinant paciento apsilankymų sveikatos priežiūros įstaigose dažnį. Nepaisant to, ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas nepageidaujamų reiškinių atsiradimui, pereinant nuo standartinio pembrolizumabo dozavimo režimo prie prailginto.

LT-KEY-00264

## LITERATŪRA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-49.
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung

- cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(8):1623-40.
3. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al.** Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score  $\geq 50$ . *J Clin Oncol.* 2021; 39(21):2339-49.
  4. **Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M et al.** Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1992-8.
  5. **Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(11):1999-2006.
  6. **Lala M, Li TR, de Alwis DP, Sinha V, Mayawala K, Yamamoto N, et al.** A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer.* 2020;131:68-75.
  7. **Jones L, Rittberg R, Leung B, Shokoohi A, Pender A, Wong S, et al.** Alternate pembrolizumab dosing interval in advanced NSCLC with PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ : 3 weekly compared to 6 weekly dosing. *Curr Oncol.* 2022; 29(11):8686-92.
  8. **Higashiyama RI, Yoshida T, Yagishita S, Ohuchi M, Sakiyama N, Torasawa M, et al.** Safety implications of switching pembrolizumab dosage from 200 mg every 3 weeks to 400 mg every 6 weeks in patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2022;17(10):1227-32. *J Thorac Oncol.* 2022;17(10):1227-32.
  9. **Dubé-Pelletier M, Labbé C, Côté J, Pelletier-St-Pierre AA.** Pembrolizumab every 6 weeks versus every 3 weeks in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2023:oyad182.
  10. **Cantini L, Paoloni F, Pecci F, Spagnolo F, Genova C, Tanda ET, et al.** Safety of extended interval dosing immune checkpoint inhibitors: a multicenter cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2023;115(7):796-804.
  11. **Jacobs C, Rapoport B, Chan SW, Ruff P, Arance AM, Mujika K, et al.** KEYNOTE-555 cohort B: efficacy, safety, and PK of pembrolizumab (pembro) 400 mg every 6 weeks (Q6W) as 1L therapy for advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):9541.
  12. **de Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al.** Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score  $\geq 1\%$  in the KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(11):1986-91.
  13. **Topalian SL, Sznol M, McDermott DE, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al.** Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014; 32(10):1020-30.
  14. **Cortellini A, Friedlaender A, Banna GL, Porzio G, Bersanelli M, Cappuzzo F, et al.** Immune-related adverse events of pembrolizumab in a large real-world cohort of patients with NSCLC with a PD-L1 expression  $\geq 50\%$  and their relationship with clinical outcomes. *Clin Lung Cancer.* 2020; 21(6):498-508.e2.
  15. **Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Khobta N, et al.** Association between immunerelated adverse events and efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2018;S1525-7304(18):30263-8.
  16. **Das S, Johnson DB.** Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1):306.