

Klinikai vizsgálatok eredményei és törzskönyvezett gyógyszerek az előrehaladott melanoma immunterápiájában

LISZKAY GABRIELLA

Országos Onkológiai Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Liszkay Gabriella, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9. Tel.: +36-1-2248600/3321,
e-mail: liszkay@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2015. december 1.

Elfogadva:

2015. december 18.

Az összefoglaló célja az előrehaladott melanomában törzskönyvezett, immunellenőrzési pontokon ható anti-CTLA-4 és anti-PD-1 kezeléssel, valamint ezek kombinációjával elérhető terápiás eredmények ismertetése klinikai vizsgálatokban, érintve a T-VEC vírusvakcinával elérhető eredményeket is (NCT00094653, NCT00324155, KEYNOTE-001, -002, -006, CheckMate-066, -037, -067, NCT00769704). Ipilimumabterápiával a betegek mintegy 20%-ánál hosszú túlélés érhető el alacsony (10%) terápiás válasz mellett, 10–15%-ban jelentkező súlyos (grade 3–4), túlnyomórészt autoimmun mellékhatásokkal. Az anti-PD-1 terápia 21–40%-os terápiás választ, 60–74%-os 1 éves túlélést eredményezett a különböző vizsgálatokban, hatékonyabbnak bizonyulva az ipilimumabterápiánál, lényegesen enyhébb és ritkábban jelentkező mellékhatások felléptével. Az ipilimumab/nivolumab kombinációval elérhető progressziómentes túlélés (PFS) 11,5 hónap volt, grade 3–4-es mellékhatások a betegek 55%-ában jelentkeztek. T-VEC-terápiával 26,4%-os objektív terápiás válasz érhető el, szignifikáns túlélési előny nélkül. Az új immunterápiás gyógyszerek birtokában az optimális terápia megválasztásához a klinikai vizsgálatok eredményeinek ismerete elengedhetetlen. Magyar Onkológia 60:11–15, 2016

Kulcsszavak: melanoma, immunterápia, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab

The objective of the work is presentation of the available therapeutic results of the clinical trials with anti CTLA-4 and anti PD-1 treatment, which are operating on the immune checkpoints registered in advanced melanoma, and the results of T-VEC vaccination (NCT00094653, NCT00324155, KEYNOTE-001, -002, -006, CheckMate-066, -037, -067, NCT00769704). With ipilimumab therapy, long-term survival can be achieved in the case of 20% of patients, with low (10%) therapeutic response, and grade 3–4 treatment related, predominantly autoimmune adverse events occurring in 10–15% of patients. Anti-PD-1 therapy proved more effective compared to ipilimumab, resulting in 21–40% therapeutic response, with 60–74% one-year survival rate and significantly less severe and frequent side effects. Progression-free survival achieved with ipilimumab/nivolumab combination was 11.5 months with grade 3–4 side effects occurring in 55% of patients. T-VEC therapy resulted in 26.4% objective response rate without a significant survival advantage. In the possession of the new immunotherapeutic possibilities, knowledge of the results of clinical studies is essential for the optimal complex therapy of melanoma.

Liszkay G. Clinical studies and accepted therapies of advanced melanoma. Hungarian Oncology 60:11–15, 2016

Keywords: melanoma, immunotherapy, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab

BEVEZETÉS

Bár a melanoma elismerten „immunogén” daganat, és immunterápiás modalitások, adjuváns interferon, előrehaladott melanomában pedig az interleukin-2 már hosszú évek óta szerepeltek az igen szegényes terápiás palettán, igazi áttörés a betegség immunterápiájában 2011-ig nem következett be. 2011-ben FDA- (U. S. Food and Drug Administration), majd hamarosan európai törzskönyvezésre került az első, túlélést meghosszabbító, immunellenőrzési ponton ható gyógyszer, az ipilimumab, irrezekábilis és metasztatikus melanoma kezelésére. 2014-ben két anti-PD1 receptor terápia került FDA-befogadásra ipilimumabra progrediáló betegeknél, jelentősen bővítve a kezelési lehetőségeket. 2015-ben Európában a nivolumabot és a pembrolizumabot lényegesen szélesebb indikációban – előzetes ipilimumabkezelés nélküli betegeknél is alkalmazhatóan – törzskönyvezték. Nemrégiben fogadta be az FDA a T-VEC onkolitikus vírus vakcinát, valamint a nivolumab/ipilimumab kombinációt, amellet, hogy az ipilimumab indikációs körét kiterjesztették adjuváns terápiára is. Az új gyógyszerek klinikai értékének felmérése szempontjából elengedhetetlen a klinikai vizsgálatok eredményeinek ismerete, amelyek közül a legfontosabbakat ismertetjük.

KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Ipilimumab

Az ipilimumab az első teljesen humán, a T-sejtek működésének negatív regulátora, a citotoxikus T-limfocita-asszociált antigén 4 (CTLA-4) immunellenőrzési ponton ható antitest, ami statisztikailag bizonyíthatóan meghosszabbította az előrehaladott melanomában szenvedő betegek életét.

Fázis III-as vizsgálatban (1) 676 beteg három karon részesült terápiában. Az ipilimumabkezelést 3 mg/ttkg dózisban alkalmazták monoterápiában vagy gp100 vakcinával kombinálva, míg a kontrollkaron a betegek csak gp100-kezelést kaptak. Az ipilimumab-monoterápiás karon 10,1 hónap, a kombinált karon 10,0 hónap, a gp100-karon pedig 6,4 hónap volt a túlélés, a különbség szignifikánsnak bizonyult ($p=0,003$). Az első évben az ipilimumab+gp100 karon a betegek 44%-a, a második évben 22%-a volt életben, az ipilimumab-monoterápiás karon ez 46%, illetve 24% volt, szemben a gp100-kar 25%-os és 14%-os túlélési arányaival. A legjobb terápiás válasz az ipilimumabkaron 10,9%, a kombinált terápiánál 5,7%, a gp100-kezelés mellett pedig 1,5% volt ($p=0,0012$). A betegségkontroll-ráta 28,5%, 20,1%, illetve 11,0% volt. Az immunrendszerhez köthető súlyos (grade 3-4) mellékhatások 10–15%-ban fordultak elő, 2,1%-ban halált okozó mellékhatásokat is regisztráltak. Az autoimmun mellékhatások leggyakrabban diarrhoea, colitis, bőrkiütés és endokrin rendellenességek voltak.

A terápiás válasz felmérése a módosított WHO-kritériumok szerint történt.

Az immunterápia hatásmechanizmusa és a hatás kifejlődéséhez szükséges időtartam különbözik az egyéb onkológiai terápiáktól, ezért a klinikai vizsgálatokkal parallel kidolgo-

zásra kerültek az immunterápiás válaszkritériumok (2). Az immunterápiás válaszkritériumok szerinti komplett remisszió megegyezik a RECIST 1.1 által definiált komplett remisszióval, azzal a különbséggel, hogy a 12. héten rögzített státuszt 4 hét múlva meg kell erősíteni. A parciális remisszió a teljes tumormennyiség 50%-os vagy nagyobb csökkenését jelenti, amit szintén 4 hét múlva képalkotó vizsgálattal ellenőrizni kell. Stabil betegségnek minősül, ha sem parciális válasz, sem progresszív betegség nem áll fenn. Progresszívnek tekintjük a folyamatot, ha 25% vagy annál nagyobb a tumormennyiség növekedése a legkisebb tumortömeghez viszonyítva, 4 hetes kontrollal megerősítve (2). Lényeges különbség a RECIST kritériumrendszerrel szemben, hogy immunterápia alatt új lézió megjelenése sem minősül progressziónak; a teljes tumorterhelést kell figyelembe venni, és az egyes gócok egymásra merőleges átmérőjének összegét mérik.

Egy másik III-as fázisú vizsgálatban (3) dakarbazinnal kombinált ipilimumabterápiát hasonlítottak össze dakarbazin-monoterápiával. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt, ami 11,2 hónap volt kombinációban szemben a monoterápia 9,1 hónapjával. A kombinációs karon 1 évnél a betegek 47,3%-a, 2 évnél 28,5%-a, 3 évnél pedig 20,8%-a volt életben, szemben a dakarbazinkar 36,3%, 17,9%, illetve 12,2% arányaival ($p<0,001$). Az immunrendszerhez köthető mellékhatások a korábbi, törzskönyvezési vizsgálat alapján várhatóan megfelelőek voltak, azonban a gastrointestinalis mellékhatások alacsonyabb százalékban, emelkedett májenzimértékek pedig magasabb százalékban fordultak elő.

Jelenleg már II-es és III-as fázisú vizsgálatok hosszú távú követési eredményei is rendelkezésre állnak (4). 1861 beteg medián teljes túlélése 10 prospektív és 2 retrospektív tanulmány adatai alapján, ahol 254 beteg esetében rendelkeztek minimálisan 3 év követési idővel, 11,4 hónapnak bizonyult. A 3 év körül elért platónál a túlélési százalékos arányok 20% fölött vannak. Az értékelés adatai megerősítik azokat a korábbi megállapításokat, melyek szerint ipilimumabbal tartós, hosszú távú túlélés érhető el.

Anti-PD-1 terápia

A programozott sejthalál receptor (PD-1) és annak ligandumaival (PD-L1, PD-L2) történő kapcsolódás blokkolása a T-limfociták reaktivációja útján hat a tumorelles immunválaszban. Jelenleg két törzskönyvezett, a programozott sejthalál receptort blokkoló új gyógyszer van, a pembrolizumab és a nivolumab. Mindkettőt 2014-ben törzskönyvezte az FDA ipilimumabra progrediáló irrezekábilis vagy metasztatikus melanomában. A 2015-ös európai törzskönyv klinikai vizsgálatok eredményei alapján mindkét szert első vonalban is engedélyezte előrehaladott melanoma kezelésében.

A *pembrolizumab* humanizált antitest, ami a PD-1 receptorhoz kötődve fokozza a T-sejtes immunválaszt. A KEYNOTE-001 (5) I/b fázisú dózis-összehasonlító vizsgálatban 276, előrehaladott melanomában szenvedő beteget kezeltek 3 hetente alkalmazott 2 mg/ttkg, illetve 10 mg/ttkg

pembrolizumabbal. Az egyik karon ipilimumabnaiv ($n=103$), a másik karon pedig ipilimumabra progrediáló ($n=173$) betegek kapták a terápiát, BRAF V600 mutáció esetén előzetes célzott kezelés is beválasztási kritérium volt. 89, ipilimumabkezelés után progrediáló beteg kapta a pembrolizumabot 2 mg/ttkg dózisban. 78%-ban kaptak két vagy több előzetes terápiát. 13%-ban BRAF-mutáció kimutatható volt a tumorban, a betegek 84%-a M1c stádiumban volt. A betegek 3%-a került komplett remisszióba, 21%-ánál jelentkezett parciális remisszió, 25%-ban stabil betegséget értek el. Ennek megfelelően a betegségkontroll-arány 49% volt. A nagyobb (10 mg/ttkg) dózisban alkalmazott terápia eredményei hasonlóak voltak. A 6 hónapos progressziómentes túlélés (PFS) azoknál a betegeknél, akiknél terápiás választ észleltek (22/89) 43% volt, a medián PFS 4,9 hónap, a 12 hónapos túlélés (OS) 60% volt, a medián OS még nem volt értékelhető a minimálisan 12 hónapos követési időnél. 51 ipilimumabnaiv betegnél a 2 mg/ttkg dózisban háromhetente alkalmazott pembrolizumab mellett 33%-os terápiás válasz jelentkezett (10% CR, 24% PR). 15%-ban észleltek stabil betegséget, így a betegségkontroll-arány 49% volt. A nagyobb dózis (10 mg/ttkg) sem eredményezett ettől eltérő adatokat. A PFS 6 hónapnál 50% volt, a medián PFS 5,5 hónap, a 12 hónapos OS pedig 72% volt, a medián OS-t még nem érték el.

Gyógyszers mellékhatást 142 (82%) betegnél észleltek, grade 3-4-es 20 (12%) esetben jelentkezett az ipilimumabterápiára progrediáló betegeknél. Mellékhatással összefüggő, halálhoz vezető szövődmény nem fordult elő. A leggyakoribb mellékhatások gyengeség, köhögés, pruritus, bőrkiütés, étvágytalanság, székrekedés, arthralgia és diarrhoea voltak, autoimmun mellékhatások, pneumonitis, colitis, endokrinmirigy-gyulladások, hepatitisz mellett, amelyek ritkán fordultak elő.

A 2015-ös ASCO-kongresszuson Daud által közölt (6), a KEYNOTE-001-es vizsgálatban szereplő 655 beteg 14,8 hónapos medián követési idő után elemzett adatai alapján a teljes terápiás válasz a betegek 34%-ánál jelentkezett (29% ipilimumabkezelte, 38% ipilimumabnaiv beteg). A medián progressziómentes túlélés 5,2 hónapnak bizonyult (4,9; 5,4 hónap). Az egyéves teljes túlélés 67% (63%; 71%), a kétéves pedig 50% (46%; 53%) volt. A betegek 14%-ánál jelentkeztek 3-4-es fokozatú mellékhatások.

A KEYNOTE-002 II-es fázisú vizsgálatba irreszekábilis vagy metasztatikus melanoma miatt előzetesen ipilimumabkezelésben részesült és arra progrediáló betegeket választottak be. A pembrolizumabot két karon – 10 mg/ttkg ($n=181$) és 2 mg/ttkg ($n=180$) – alkalmazták háromhetente, a harmadik betegcsoport pedig a vizsgáló által megválasztott kemoterápiát kapta ($n=179$). Progresszió esetén kemoterápiánál lehetőség volt átkerülni pembrolizumabkezelésre (7). A betegek 0 és 1-es ECOG performance státuszúak voltak, BRAF-mutáció az esetek negyedében-ötödében volt jelen. Az előzetes ipilimumabterápia (illetve a terápiára bekövetkező progresszió) beválasztási kritérium volt, de korábbi

kemoterápia, interleukin-2-terápia és célzott kezelés nem volt kizárási kritérium. 9 hónapos értékelésnél a progressziómentes túlélés (PFS) a pembrolizumabcsoporthoz magas szignifikanciával kedvezőbb volt, mint kemoterápia mellett ($p<0,0001$). Pembrolizumabkezelés mellett a betegek 29, illetve 24%-a volt életben, az alkalmazott kemoterápia mellett pedig mindössze a betegek 8%-a. Valamennyi alcsoportban a pembrolizumab eredményezett kedvezőbb progressziómentes túlélést. A teljes válasz 25% (3% CR, 23% PR), 21% (2% CR, 19% PR) volt a pembrolizumabterápiára, míg a kemoterápia csak 4%-os parciális remissziót eredményezett. Az autoimmun mellékhatások között gyakori volt a hypothyreosis, előfordult hepatitisz, colitis, pneumonitis is, azonban a grade 3-4-es mellékhatások aránya nem haladta meg az 1%-ot.

A KEYNOTE-006 III-as fázisú multicentrikus, randomizált vizsgálatban (8) ipilimumabnaiv betegek kaptak kezelést három karon. Az egyik karon a pembrolizumabot 10 mg/ttkg dózisban 2 hetente ($n=279$), a másikon 3 hetente kapták, a harmadik ($n=278$) betegcsoport pedig 3 hetente részesült 3 mg/ttkg ipilimumabterápiában. A kezelést progresszióig vagy tolerálhatatlan mellékhatások megjelenéséig kapták. A betegek ECOG performance státusza többnyire 0 volt, mintegy 30%-ban 1. A BRAF-mutáció aránya 35–38% volt, az LDH-szint a betegek harmadánál volt a normál tartomány feletti, túlnyomó többségük M1c stádiumban volt. PD-L1-expresszió 80%-ban volt kimutatható. Bár előzetes terápia nem szerepelt a kizárási kritériumok között, a vizsgálatban részt vevők 66%-a első vonalban kapta a kezelést. A 12 hónapos túlélés a kéthetes frekvenciában kezelt pembrolizumabcsoporthoz 74%, a háromhetente 68%, az ipilimumabterápia alatt álló betegeknél csak 58% volt ($p=0,00052$; $p=0,00358$). A teljes túlélés minden alcsoportban a pembrolizumabterápiánál bizonyult kedvezőbbnek, az eredményt sem a PD-L1-, sem a BRAF-státusz nem befolyásolta. A 6 hónapos progressziómentes túlélés a pembrolizumab-betegcsoportban 47%, illetve 46% volt, szemben az ipilimumabterápia melletti 27%-kal ($p<0,00001$ a két pembrolizumabkaron). A teljes válaszarány a pembrolizumabterápiában részesült betegeknél 34% (5% CR, 29% PR) és 33% (6% CR, 27% PR) volt, míg az ipilimumabterápia mellett, ahogy az várható volt, alacsonyabbnak bizonyult, mindössze 12%-ban jelentkezett (1% CR, 10% PR). A terápiás válasz medián időtartama 251 nap volt a kéthetente alkalmazott terápiánál.

A pembrolizumabkaron az immunrendszerhez köthető leggyakoribb mellékhatások a hypo- és hyperthyreoidismus, valamint a colitis voltak; az ipilimumabterápia mellett pedig colitis, hyperthyreosis és hypophysitis fordult elő leggyakrabban, egy esetben az ipilimumab indukálta diarrhoea és annak anyagcsere-következményei miatt fellépett szívelégtelenség a beteg halálát okozta. A grade 3-5-ös mellékhatások előfordulási gyakorisága a pembrolizumabcsoporthoz 13,3%, illetve 10,1%, ipilimumabnál 19,9% volt.

A *nivolumab* humán monoklonális antitest szintén a PD-1 immunellenőrzési ponton ható gyógyszer, hatásmechaniz-

musa megegyezik a pembrolizumabéval. A gyógyszer hatékonyságát és biztonságosságát két III-as fázisú vizsgálatban értékelték.

A CheckMate-066 vizsgálatba 418, III-as vagy IV-es stádiumú irresezkábilis melanoma miatt előzetesen nem kezelt, a tumor BRAF-státuszát tekintve vad típusú, PD-L1- és M-státusz alapján is besorolt beteget vontak be. A kettős vak vizsgálatban (9) az egyik karon nivolumabot (3 mg/ttkg, kéthetente), a másik karon dakarbazint (háromhetente) kaptak a betegek. A betegek ECOG performance státusza 0 és 1 volt, kétharmad részük M1c stádiumban került kezelésre, az aktív karon 35%-os, a dakarbazinkaron pedig 36%-os volt a PD-L1-pozitivitás. Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt, ami 1 évnél 73%-nak bizonyult a nivolumabterápiás betegcsoportban, 42% volt a dakarbazinkaron ($p<0,0001$). A 6 hónapos progressziómentes túlélés nivolumabnál 48%, dakarbazinnál 19% volt ($p<0,0001$). A nivolumabterápia túlélési előnye minden alcsoportban kimutatható volt, a PD-L1-negatív betegekénél is. Magasan szignifikáns volt a különbség a terápiás válasz tekintetében is, ami nivolumabnál 40%, dakarbazinkezelés mellett 14% volt ($p<0,0001$). A nivolumabterápia 8%-ban eredményezett komplett remissziót, 32%-ban parciális választ, 17%-ban volt stabil a betegség. A betegek 74%-ánál lépett fel gyógyszer mellékhatás a nivolumabterápia mellett, grade 3-4 mellékhatás 12%-ban jelentkezett. Mellékhatások miatti terápiafelfüggesztésre csak 2%-ban került sor, halálhoz vezető mellékhatást nem jelentettek. A leggyakoribb mellékhatások a gyengeség, bőrvizketés, hányinger, diarrhoea és bőrkiütés voltak. Az immunmediált mellékhatások (bőrt, gastrointestinalis traktust, endokrin rendszert, májat, tüdőt érintve) többnyire jól kezelhetőek voltak és megfelelő terápia mellett megszűntek.

A CheckMate-037-es randomizált, kontrollált nyílt III-as fázisú vizsgálatban anti-CTLA-4 terápiára progrediáló előrehaladott melanomás betegekénél hasonlították össze a nivolumabkezelést a vizsgálat által meghatározott kemoterápiával (10). Figyelembe vették a PD-L1-expressziót, a BRAF-státuszt és az ipilimumabra adott legjobb terápiás választ is. Az aktív agyi metasztatizásban, illetve az okuláris melanomában szenvedő betegeket a vizsgálatból kizárták. A betegek mintegy fele PD-L1-pozitív volt, ötöde BRAF-pozitív, kétharmaduknál pedig inefektív volt az előzetes ipilimumabterápia. A nivolumabcsoporthoz 32%-ban jelentkezett terápiás válasz (38/120), míg kemoterápia mellett csak 11%-ban (5/47). A mellékhatások spektruma és súlyossága hasonló volt az előző vizsgálatban észleltéhez.

ANTI-PD-1/ANTI-CTLA-4 KOMBINÁCIÓ

Jelenleg már FDA-törzskönyvezett a nivolumab/ipilimumab kombináció is. Metasztatikus melanomában III-as fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CheckMate-067) 945, előzetes kezelésben nem részesült betegnél hasonlították össze a nivolumab-monoterápiát, a nivolumab/ipilimumab kombinációt és az ipilimumab-monoterápiát. Elsődleges

végpontként a progressziómentes és a teljes túlélést jelölték meg. 2015. májusi publikálásra (11) a progressziómentes túlélési adatok kerültek. Kombinált kezelésnél 11,5 hónap volt a PFS, 2,9 hónap az ipilimumabkaron ($p<0,001$), 6,9 hónap a nivolumab-monoterápiánál (ipilimumabbal összehasonlítva $p<0,001$). PD-L1-pozitív tumoroknál a medián PFS 14,0 hónap volt a kombináció és a nivolumab-monoterápia mellett. Azonban a PD-L1-negatív daganatoknál a PFS hosszabb volt a kombinációs karon, mint a nivolumab-monoterápiánál. Az ipilimumab/nivolumab kombináció mellett a betegek 55%-ában jelentkeztek grade 3-4-es mellékhatások.

T-VEC VÍRUSVAKCINA

Bár több klinikai vizsgálat van jelenleg is folyamatban, az FDA által jóváhagyott első onkolitikus vírus vakcina a T-VEC (talimogene laherparepvec) a melanoma irresezkábilis kután-szubkután és nyirokcsomó-lézióinak kezelésére, ami azonban a teljes túlélést fázis III-as vizsgálat eredményei alapján nem javítja szignifikánsan. Hatóanyaga genetikailag módosított herpes simplex 1-es típusú vírus, ami a tumorsejtekben replikálódik, granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktort (GM-CSF) termel, kiváltva ezzel a tumorsejtek lízisét és elhalását, az így felszabaduló tumorantigének pedig fokozhatják a daganatellenes immunválaszt. A terápia fázis III-as vizsgálat eredményei alapján került befogadásra. A vizsgálatban a vakcinát GM-CSF-terápiával hasonlították össze. Az objektív válasz (ORR) 26,4% volt vírusvakcina alkalmazásánál, GM-CSF mellett pedig 5,7% (12). A vakcináció leggyakoribb mellékhatásai gyengeség, influenzaszerű tünetek és láz voltak; az egyetlen grade 3-4-es mellékhatás, ami a betegek $\geq 2\%$ -ában megjelent, a cellulitis volt.

MEGBESZÉLÉS

A primer melanomában 20-40%-ban kimutatható spontán regresszió, a tumort infiltráló limfociták prognosztikus értéke, a metasztatikus gócnál megfigyelt spontán gyógyulás ritka esetei már régen felhívták a figyelmet az immunrendszer fontosságára a betegség minden stádiumában. Az immunrendszer működésének megértése, a host-tumor interakció megismerése azonban csak 2011-ben eredményezte túlélést meghosszabbító immunterápiás szer megjelenését az előrehaladott melanoma gyógyításában. Az ipilimumabbal, a T-limfociták negatív regulációját feloldó, CTLA-4 immunellenőrzési ponton ható gyógyszerrel elérhető, mérföldkővet jelentő terápiás eredmény merőben különbözik az eddig ismertektől. Hosszú távú követési adatok arra utalnak, hogy a terápiára reagálók esetében, mintegy a betegek 20%-ában hosszú túlélés érhető el. Ugyan a terápiás válasz mindössze 10% körüli, úgy tűnik, hogy ipilimumabkezeléssel olyan immunegyensúly érhető el, melynek során a daganatsejtek nem pusztulnak el, de ellenőrzés alatt tarthatóak. A hatásmechanizmusból következően azonban gyakran fordulnak elő túlnyomórészt autoimmunitáshoz köthető, mintegy 10-15%-ban grade 3-4 mellékhatások.

Az ipilimumabbal elért terápiás eredmények új lendületet adtak az immunellenőrzési pontokon ható további gyógyszerek kifejlesztéséhez. Míg a CTLA-4 negatív reguláció a T-sejtes immunválasz kezdeti fázisában tölt be fontos szerepet, addig a programozott sejthalál receptor (PD-1) és annak ligandumaival (PD-L1, PD-L2) történő kapcsolódás negatív regulációjának blokkolása útján ható gyógyszerek már közvetlenül a tumorsejt-limfocita interakció immunológiai mechanizmusánál hatnak.

2014-ben az addig egyetlen immunterápiás gyógyszer mellé két anti-PD-1 hatásmechanizmusú kezelési lehetőség került, ami a különböző klinikai vizsgálatokban 60–74%-os egyéves túlélést, 21–40%-os terápiás választ eredményezett. A mellékhatások, beleértve az immunrendszerhez köthetőket, jóval ritkábban és enyhébb fokozatban jelentkeznek, mint ipilimumabterápiánál. Vizsgálatok eredményei alapján bizonyított az anti-PD-1 terápia ipilimumabbal és kemoterápiás kezeléssel szembeni terápiás előnye, ipilimumabra progrediáló betegeknél alkalmazva pedig a KEYNOTE-001 vizsgálatban 24%-os terápiás választ értek el, szemben az ipilimumabnaiv betegeknél kimutatott 33%-os válasszal. Hosszabb követési idővel, előzetes ipilimumabkezelésben nem részesült betegeknél a teljes terápiás válasz még ennél is jobb, csaknem 40%. Figyelembe véve a klinikai vizsgálatok eredményeit, a legfrissebb NCCN Guideline (13) első vonalbeli kezelésként javasolja az anti-PD-1 terápiát, míg

az ipilimumab másodvonalba került. Szintén első vonalban javasolt terápia a nivolumab/ipilimumab kombináció, aminek alkalmazásával a 11 hónapot meghaladó progressziómentes túlélés szinte megegyezik a BRAF-MEK inhibitor kombináció eredményeivel BRAF-pozitív betegeknél. Míg anti-PD-1 monoterápiát tekintve a különböző vizsgálatok eredményei a terápiás effektus és a PD-L1-státusz kapcsolatának vonatkozásában további tanulmányokat tesznek szükségessé, a kombinációs kezelésből a PD-L1-negatív betegeknél származott a legnagyobb terápiás előnye. Ebből következik, hogy a PD-L1-státusz ismeretének birtokában kell dönteni a klinikumban arról, hogy mikor javasolt a betegek 55%-ában grade 3-4 mellékhatásokkal járó immunterápiás kombinációs kezelés. BRAF-mutációt hordozó tumorok esetében választani kell az első vonalban alkalmazandó immunterápia és célzott kezelés között. Gyors progresszió, nagy tumortömeg, emelkedett LDH-szint esetében célzott terápiától várható jobb eredmény. Figyelembe kell venni a beteg esetleges cerebrális metasztázisait is a terápiás döntésnél. További nyitott kérdés, hogy célzott terápiát követő progresszióanal mikor indokolt a másodvonalbeli immunterápia.

Újabb kutatások és klinikai vizsgálatok eredményei, „real life” adatok, klinikai tapasztalatok és megfigyelések fogják elősegíteni a melanoma még sikeresebb kezelését, optimalizálva komplex, immunterápiát is magába foglaló onkológiai ellátását.

IRODALOM

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 8:711–723, 2010
2. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 23:7412–7420, 2009
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 26:2517–2526, 2011
4. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 17:1889–1894, 2015
5. Keytruda EMA alkalmazási előírás 2015. július 25. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003820/WC500190993.pdf
6. Daud A, Ribas A, Robert C, et al. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 33(suppl): abstr 9005, 2015

7. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 8:908–918, 2015
8. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 26:2521–2532, 2015
9. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 4:320–330, 2015
10. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 4:375–384, 2015
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 1:23–34, 2015
12. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 25:2780–2788, 2015
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma Version 1.2016, 10/23/2015