Довготривале спостереження, повторне лікування та перехресний аналіз застосування пембролізумабу порівняно з плацебо в ад'ювантному режимі при меланомі високого ризику II стадії в дослідженні KEYNOTE-716

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.56-4.33803

Ад'ювантна терапія пембролізумабом або ніволумабом є стандартом лікування меланоми стадії ⩾IIB. У цьому аналізі наводяться оновлені дані дослідження KEYNOTE-716, які охоплюють результати повторного призначення та переходу на пембролізумаб у пацієнтів, які раніше отримували плацебо. У дослідження залучено 976 осіб віком від 12 років з резектованою меланомою, яких випадковим чином розподілили в групу прийому пембролізумабу або групу отримання плацебо. При медіані спостереження 52,8 міс застосування пембролізумабу супроводжувалося вищими показниками виживаності без рецидивів (ВБР) та виживаності без віддалених метастазів (ВБВМ) порівняно з плацебо: 71% проти 58% для ВБР і 81% проти 70% для ВБВМ відповідно. Медіани показника виживаність без прогресування / рецидиву 2 (ВБП / ВБР2) не досягнуто в жодній групі (відносний ризик (ВР) 0,75 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,56–1,01)). Серед учасників 9 пацієнтів отримували повторне лікування, а 71 пацієнт перейшов на прийом пембролізумабу після плацебо. У групі повторного лікування випадків рецидиву у осіб з резектабельною меланомою не відмічалося, тоді як серед хворих, що перейшли на пембролізумаб, у 41% відмітили рецидиви. Серед пацієнтів з нерезектабельною меланомою частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) на лікування пембролізумабом становила 0% у групі повторного лікування та 43% — у групі переходу на прийом препарату. Профіль безпеки відповідав попереднім результатам: побічні ефекти (ПЕ) виникли у 67% пацієнтів, що отримували повторне лікування, та у 61% осіб, які перейшли на пембролізумаб. Оновлений аналіз KEYNOTE-716 підтверджує ефективність ад'ювантної терапії пембролізумабом при меланомі IIB / IIC стадії після операції: пембролізумаб сприяв подовженню ВБР і ВБВМ з позитивною динамікою щодо ВБП / ВБР2 при стабільному профілі безпеки.

Ключові слова: *меланома; пембролізумаб; білок запрограмованої загибелі клітини 1; імунотерапія; фаза III.*

ВСТУП

Ад'ювантна терапія із застосуванням блокатора PD-1 пембролізумабу або ніволумабу є поточним стандартом лікування меланоми стадії ⩾IIB [1]. У III фазі дослідження KEYNOTE-716 виявлено, що пембролізумаб в ад'ювантному режимі забезпечує вищі клінічні результати порівняно з плацебо у пацієнтів із меланомою стадії IIB або IIC [2–3]. Так, у групі пембролізумабу не досягнуто медіани ВБР (ВР=0,65; 95% ДІ 0,46–0,92; *p*=0,0066) і ВБВМ (ВР=0,64; 95% ДІ 0,47–0,88; *p*=0,0029). Крім того, застосування пембролізумабу характеризувалося прийнятним профілем безпеки для пацієнтів. У цьому аналізі наводяться оновлені дані дослідження KEYNOTE-716, які охоплюють результати повторного призначення та переходу на пембролізумаб у хворих, які раніше отримували плацебо.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідженням KEYNOTE-716 (NCT03553836) охоплено пацієнтів (n=976) віком від 12 років із гістологічно підтвердженою меланомою шкіри стадії IIB або IIC (за класифікацією Американського об'єднаного онкологічного комітету (American Joint Committee on Cancer — AJCC), 8-ме видання, 2017 р., які пройшли хірургічне лікування. Хворі мали функціональний статус 0 або 1 за шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) та не отримували системну чи променеву терапію в минулому.

Медіана часу від рандомізації до дати завершення збору даних становила 52,8 міс (діапазон 39,4–64,8). Пацієнтів віком ⩾12 років із резектованою меланомою стадії IIB або IIC випадково розподілено у співвідношенні 1:1 для отримання пембролізумабу 200 мг (у дозі 2 мг/кг маси тіла, проте не більше 200 мг для осіб віком <18 років) (n=487) або плацебо внутрішньовенно кожні 3 тиж протягом не більше 17 циклів (приблизно 1 рік) (n=489). Лікування припиняли в разі неприйнятної токсичності, прогресування захворювання або рішення пацієнта / лікаря. Основною кінцевою точкою була ВБР за критеріями оцінки відповіді у пацієнтів із солідними пухлинами RECIST 1.1 (за оцінкою дослідника), вторинними кінцевими точками — ВБВМ, загальна виживаність (ЗВ) та безпека. Дослідницькою точкою була ВБП / ВБР2 за RECIST 1.1 за оцінкою дослідника, яка визначалася як період часу від рандомізації до першого прогресування захворювання після первинного неоперабельного рецидиву онкопатології, другого рецидиву або смерті. Пацієнти могли перейти на повторне лікування або на терапію пембролізумабом за наступних умов: рецидив хвороби через ⩾6 міс після завершення 17 циклів пембролізумабу або рецидив при будь-якій кількості циклів плацебо за відсутності затримок у лікуванні >12 тиж і після повного видалення ураження або біопсії нерезектабельного чи метастатичного захворювання. Хворі могли отримувати (нео-) ад'ювантну променеву терапію і мали відповідати функціональному статусу за шкалою ECOG 0–2 (в учасників віком ⩾18 років). Медіана часу від 1-ї дози повторного лікування пембролізумабом до дати завершення збору даних становила 21,9 міс (діапазон 7,2–35,8), а для пацієнтів, які перейшли на пембролізумаб, цей показник становив 36,9 міс (діапазон 0,3–59,0). Хворі, які відповідали цим критеріям, могли перейти на прийом пембролізумабу в 2-й частині дослідження (у дозі 2 мг/кг маси тіла, проте не більше 200 мг для пацієнтів віком <18 років) внутрішньовенно кожні 3 тиж протягом не більше 17 циклів для резектабельного та до 35 циклів для неоперабельного захворювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При медіані спостереження 52,8 міс застосування пембролізумабу супроводжувалося подовженням ВБР (рівень 48-місячної ВБР становив 71% у групі пембролізумабу та 58% у групі плацебо) (ВР=0,62 (95% ДІ 0,50–0,78)) та ВБВМ (рівень 48-місячної ВБВМ становив 81% та 70% у групі прийому препарату та плацебо відповідно) (ВР=0,59 (95% ДІ 0,45–0,77)). При цьому медіани ВБП / ВБР2 не досягнуто в жодній групі (ВР=0,75 (95% ДІ 0,56–1,01)) (рис. 1). У дослідженні також оцінено кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати (NNT) для запобігання одному випадку рецидиву чи розвитку мета-

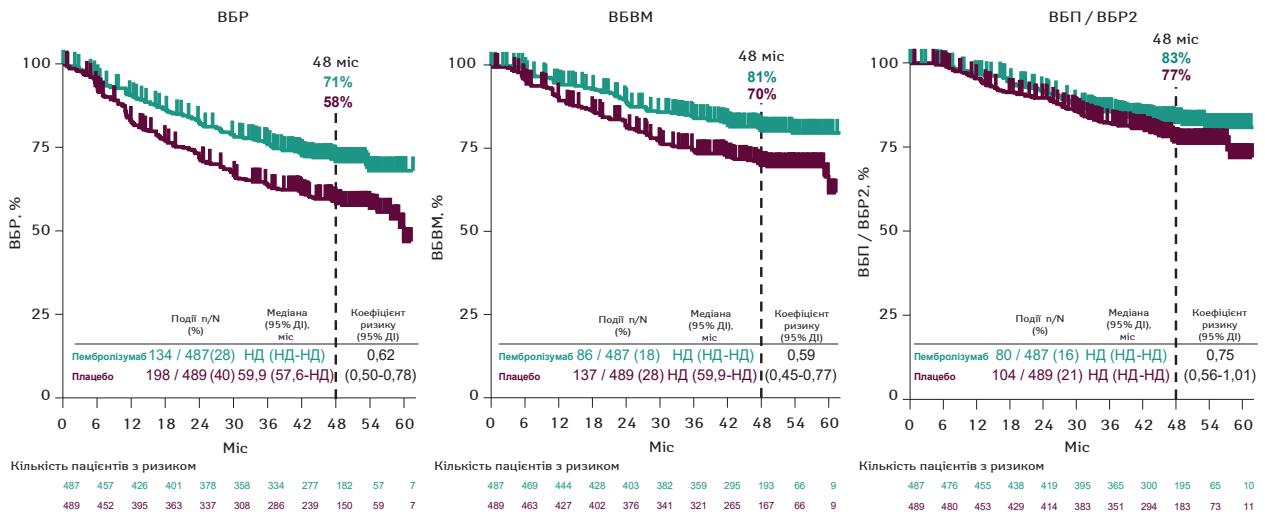
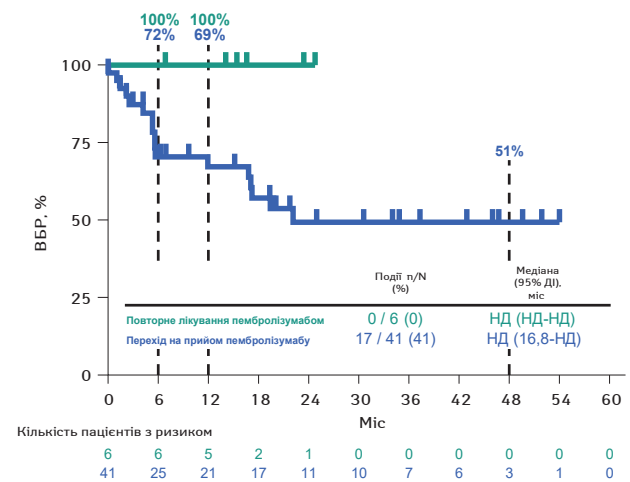


Рис. 1. Результати ВБР, ВБВМ та ВБП / ВБР2 у 1-й частині дослідження KEYNOTE-716. ВБП / ВБР2 було визначено як час від рандомізації до першої прогресії хвороби після початкового нерезектабельного рецидиву захворювання, другого рецидиву або смерті. Дата зрізу даних: 16 лютого 2024 р.

Примітка: НД — не досягнуто.



Нерезектабельне захворювання

	Повторне лікування пембролізумабом n = 3	Перехід на прийом пембролізумабу n = 30
ЧОВ 95% ДІ	0 (0-71)	43 (26-63)
Найкраща загальна відповідь		
Повна відповідь	0	8 (27)
Часткова відповідь	0	5 (17)
Стабілізація хвороби	1 (33)	9 (30)
Прогресування хвороби	1 (33)	7 (23)
Без оцінки[a]	1 (33)	1 (3)
ВБП, медіана (95% ДІ), міс	НД (2,5-НД)	22,0 (4,5-НД)

Рис. 2. Результати ефективності пембролізумабу у 2-й частині дослідження KEYNOTE-716.

[a]Включно з пацієнтами, у яких не проводили оцінку після початкового обстеження. Дата зрізу даних: 16 лютого 2024 р.

стазів: для ВБР NNT становив 5,3, а для ВБВМ — 7,8, що демонструє, скільки хворих потрібно пролікувати для отримання позитивного ефекту за обмежений час виживаності. Загалом 9 осіб отримали повторне лікування (6 — з резектабельною меланомою і 3 — з нерезектабельною), а 71 пацієнт (41 — з резектабельною та 30 — з нерезектабельною меланомою) перейшли на терапію пембролізумабом. Середній термін спостереження для 2-ї частини становив 35,2 міс. У осіб з резектабельною меланомою, що отримували повторне лікування, не спостерігалося випадків рецидиву (0 з 6 пацієнтів), тоді як у 41% хворих, які перейшли на пембролізумаб (17 із 41), відмічалися рецидиви. Серед осіб з нерезектабельним захворюванням ЧОВ на лікування становила 0% (0 / 3; 95% ДІ 0–71) у групі повторного лікування і 43% (13 / 30; 95% ДІ 26–63) у групі переходу на прийом пембролізумабу. У 33% (1 / 3) повторно пролікованих пацієнтів і 47% (14 / 30) пацієнтів, які перейшли на пембролізумаб, зафіксовано випадки прогресування (медіана ВБП становила НД та 22 міс відповідно в обох групах) (рис. 2). Профіль безпеки у 1-й частині відповідав попереднім даним. У 2-й частині ПЕ, пов'язані з лікуванням, виявлені у 67% повторно пролікованих пацієнтів та 61% хворих у групі переходу (ПЕ III / IV ступенів у 11% та 10% відповідно; ПЕ V ступеня не фіксувалися). Імуноопосередковані ПЕ або реакції на інфузію виникали у 0% осіб групи повторного лікування і у 30% у групі переходу на пембролізумаб (ПЕ III / IV ступенів у 0 і 6% відповідно; ПЕ V ступеня не відмічалися в жодній з груп).

ВИСНОВКИ

Результати оновленого аналізу дослідження KEYNOTE-716 продовжують підтримувати проведення ад'ювантної терапії пембролізумабом для лікування меланоми стадії IIB або IIC після хірургічного лікування. Після більш ніж 4 років спостереження пембролізумаб сприяв подовженню ВБР та ВБВМ порівняно з плацебо, а також відмічалася позитивна тенденція щодо ВБП / ВБР2. Не виявлено також нових сигналів щодо безпеки при повторному застосуванні пембролізумабу або переході на нього. У показниках NNT

встановлено підвищення порівняно з попередніми даними (NNT для ВБР — 5,3 (оцінка за загальною площею під кривою Каплана — Меєра (RMST) до 60 місяців) проти 12,5 (на 24 міс, метод оцінки не уточнено); для ВБВМ — 7,8 проти 16,7) [4]. Дані щодо оцінки ЗВ ще недостатні й будуть повідомлені в майбутньому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Michielin, O., van Akkooi, A. C. J., & Ascierto, P. A.; ESMO Guidelines Committee. (2019). Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol., 30*(12), 1884–1901. doi: 10.1093/annonc/mdz411.

2. Long, G. V., Luke, J. J., Khattak, M. A., Merino, L. de la C., Del Vecchio, M., Rutkowski P., ... Ascierto, P. A. (2022) Pembrolizumab *versus* placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol., 23*(11), 1378–1388. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00559-9.

3. Luke, J. J., Rutkowski, P., Queirolo, P., Merino, C., Del Vecchio, M., Rutkowski, P., ... Long, G. V. (2022). Pembrolizumab *versus* placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet., 399*(10336), 1718–1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1.

4. Chen, L. N., & Carvajal, R. D. (2023). Considerations for adjuvant immunotherapy in stage II melanoma: KEYNOTE-716 and beyond. *Ann. Transl. Med., 11*(10), 368. doi: 10.21037/atm-23-839.

Pembrolizumab *vs* Placebo as Adjuvant Therapy for High-Risk Stage II Melanoma: Long-Term Follow-Up, Rechallenge, and Crossover in KEYNOTE-716

Adjuvant therapy with pembrolizumab or nivolumab is the standard treatment for stage IIB or higher melanoma. This analysis presents updated data from the KEYNOTE-716 study, including the outcomes of re-treatment and crossover to pembrolizumab in patients who previously received a placebo.

The study involved 976 patients aged 12 years and older with resected melanoma, who were randomly assigned to either the pembrolizumab group or the placebo group. With a median follow-up of 52.8 months, pembrolizumab use was associated with better recurrence-free survival (RFS) and distant metastasis-free survival (DMFS) compared to placebo: 71% *vs* 58% for RFS and 81% *vs* 70% for DMFS, respectively. The median progression-free survival/recurrence-free survival 2 (PFS/RFS2) was not reached in either group (hazard ratio (HR) 0.75; 95% confidence interval (CI): 0.56–1.01).

Among participants, 9 patients received re-treatment, and 71 patients switched to pembrolizumab after placebo. In the re-treatment group, no cases of recurrence were observed among patients with resectable melanoma, whereas among those who switched to pembrolizumab, 41% experienced recurrences. In patients with unresectable melanoma, the objective response rate to pembrolizumab was 0% in the re-treatment group and 43% in the crossover group.

The safety profile was consistent with previous findings: adverse events (AEs) occurred in 67% of re-treated patients and in 61% of those who switched to pembrolizumab. The updated KEYNOTE-716 analysis confirms the efficacy of adjuvant pembrolizumab therapy for stage IIB/IIC melanoma after surgery, with pembrolizumab contributing to extended RFS and DMFS, showing positive PFS/RFS2 dynamics and maintaining a stable safety profile.

Key words: melanoma; pembrolizumab; programmed cell death protein 1; immunotherapy; phase III.

Ірина Неміш