

Dlouhodobá účinnost kombinované imunoterapie  
ipilimumabem a nivolumabem u pacientů s metastazujícím  
melanomem ve studii Checkmate 067 : 6,5letá data

Ivana Krajsová  
Kožní klinika VFN a 1.LF UK

Standardními léčebnými postupy u inoperabilního metastazujícího melanomu jsou v současné době:

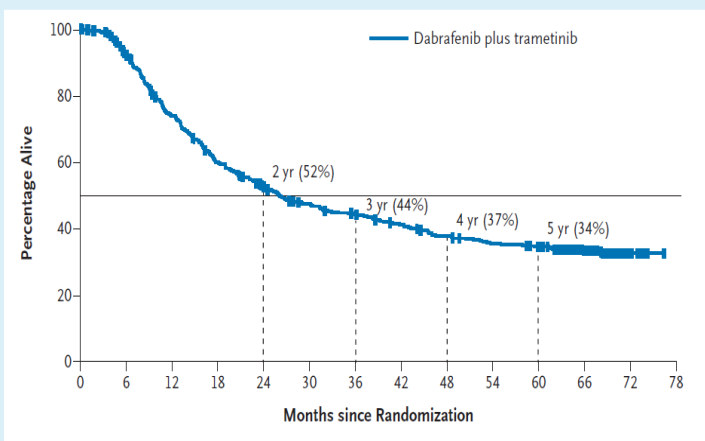
Cílená léčba BRAF a MEK inhibitory u BRAF V600 pozitivních melanomů

(*dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib, encorafenib + binimetinib*)

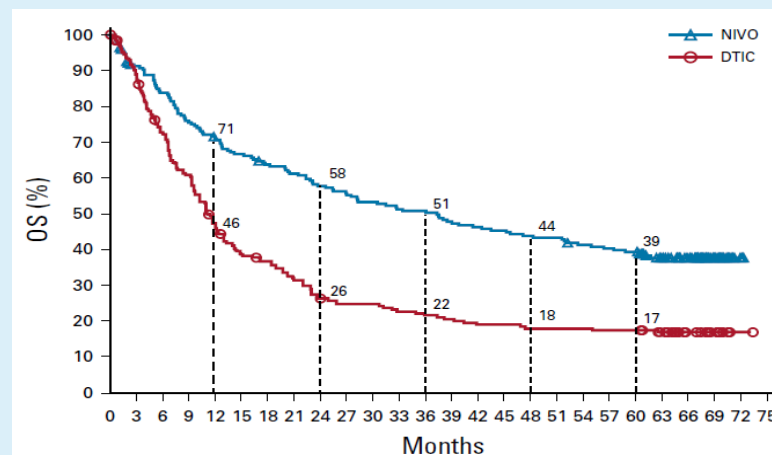
a

Imunoterapie anti CTLA-4 a anti PD-1 protilátkami u BRAF V600 negativních / pozitivních melanomů

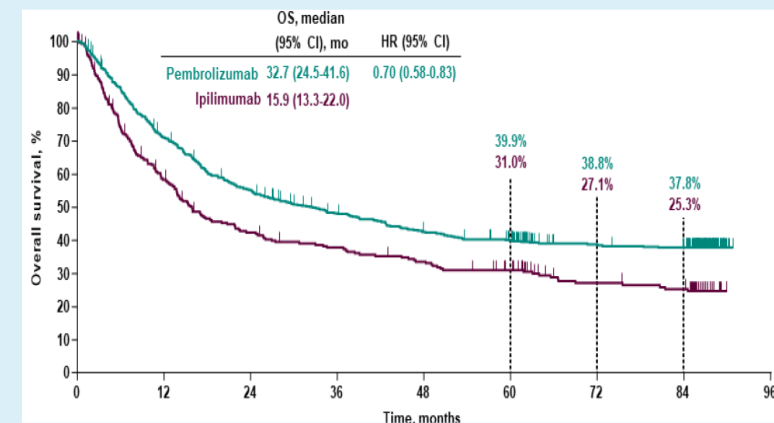
(*ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab*)



N Engl J Med 2019;381:626-36.



J Clin Oncol 38:3937-3946. © 2020



18th International Congress of the Society for Melanoma Research; October 28-31, 2021; Virtual

## Studie Checkmate 067

Studie probíhala ve 137 centrech ve 21 zemích od 7/2013 do 3/2014

Pacienti s dosud neléčeným metastazujícím melanomem stádia III a IV

Randomizováno 945 pacientů do 3 léčebných ramen

| Léčebné rameno              | dávkování                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| kombinovaná<br>imunoterapie | ipilimumab v dávce 3mg/kg + nivolumab 1 mg/kg každé 3 týdny<br>celkem 4x a dále monoterapie nivolumabem v dávce 3mg/kg<br>každé 2 týdny, do progresu či nezvládnutelné toxicity |
| monoterapie<br>nivolumabem  | od zahájení léčby podáván v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny,<br>do progresu či nezvládnutelné toxicity                                                                              |
| monoterapie<br>ipilimumabem | od zahájení léčby podáván v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny<br>celkem 4x, dále bez léčby                                                                                            |

# Studie Checkmate 067

Stratifikace pacientů podle:

Stavu BRAF mutace, stádia onemocnění, exprese PD-L1 (méně nebo více než 5%)

Primární cíle

Hodnocení PFS, OS

Sekundární cíle

Četnost ORR, deskriptivní hodnocení OS, PFS a ORR mezi jednotlivými terapeutickými rameny, *(studie nebyla primárně navržena pro porovnání účinnosti kombinované imunoterapie a samotného nivolumabu)*

hodnocení exprese PD-L1 jako možného prediktivního biomarkeru pro PFS a OS

Průběžná hodnocení studie Checkmate 067

*N Engl J Med. 2017 October 05; 377(14): 1345–1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684*

*N Engl J Med 2019;381:1535-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836*

## **CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients with advanced melanoma**

Jedd D. Wolchok,<sup>1</sup> Vanna Chiarion-Sileni,<sup>2</sup> Rene Gonzalez,<sup>3</sup> Jean-Jacques Grob,<sup>4</sup> Piotr Rutkowski,<sup>5</sup> Christopher D. Lao,<sup>6</sup> C. Lance Cowey,<sup>7</sup> Dirk Schadendorf,<sup>8</sup> John Wagstaff,<sup>9</sup> Reinhard Dummer,<sup>10</sup> Pier Francesco Ferrucci,<sup>11</sup> Michael Smylie,<sup>12</sup> Marcus O. Butler,<sup>13</sup> Andrew Hill,<sup>14</sup> Ivan Márquez-Rodas,<sup>15</sup> John B.A.G. Haanen,<sup>16</sup> Tuba Bas,<sup>17</sup> Wim van Dijck,<sup>17</sup> James Larkin,<sup>18,a</sup> F. Stephen Hodi<sup>19,a</sup>

Presentation/Abstract Number 9506

V době hodnocení byli všichni nemocní sledováni minimálně 77 měsíců

Medián sledování (období od 1.dávky do úmrtí či poslední kontroly pacienta) byl:

U kombinované imunoterapie 57,5 měsíců

U monoterapie nivolumabem 36,0 měsíců

U monoterapie ipilimumabem 18,6 měsíců

15 pacientů pokračovalo v léčbě (7 kombinace, 8 monoterapie nivolumab)

# 6,5leté hodnocení PFS podle podané léčby

Medián PFS

Kombinovaná imunoterapie

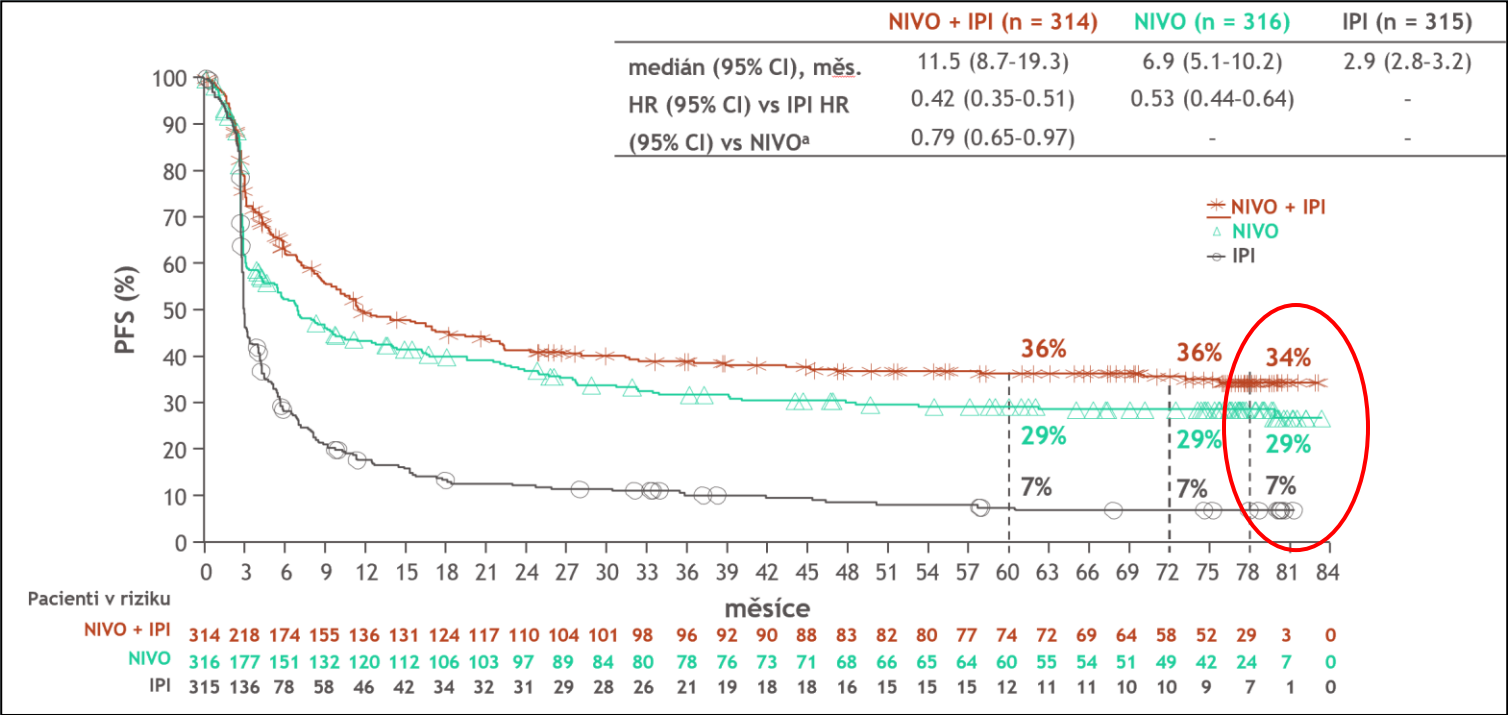
11,5 měsíce (8,7 – 19,3)

Nivolumab

6,9 měsíců (5,1 – 10,2)

Ipilimumab

2,9 měsíců (2,8 – 3,2)



<sup>a</sup>Popisná analýza

# 6,5leté hodnocení OS podle podané léčby

Medián OS

Kombinovaná imunoterapie

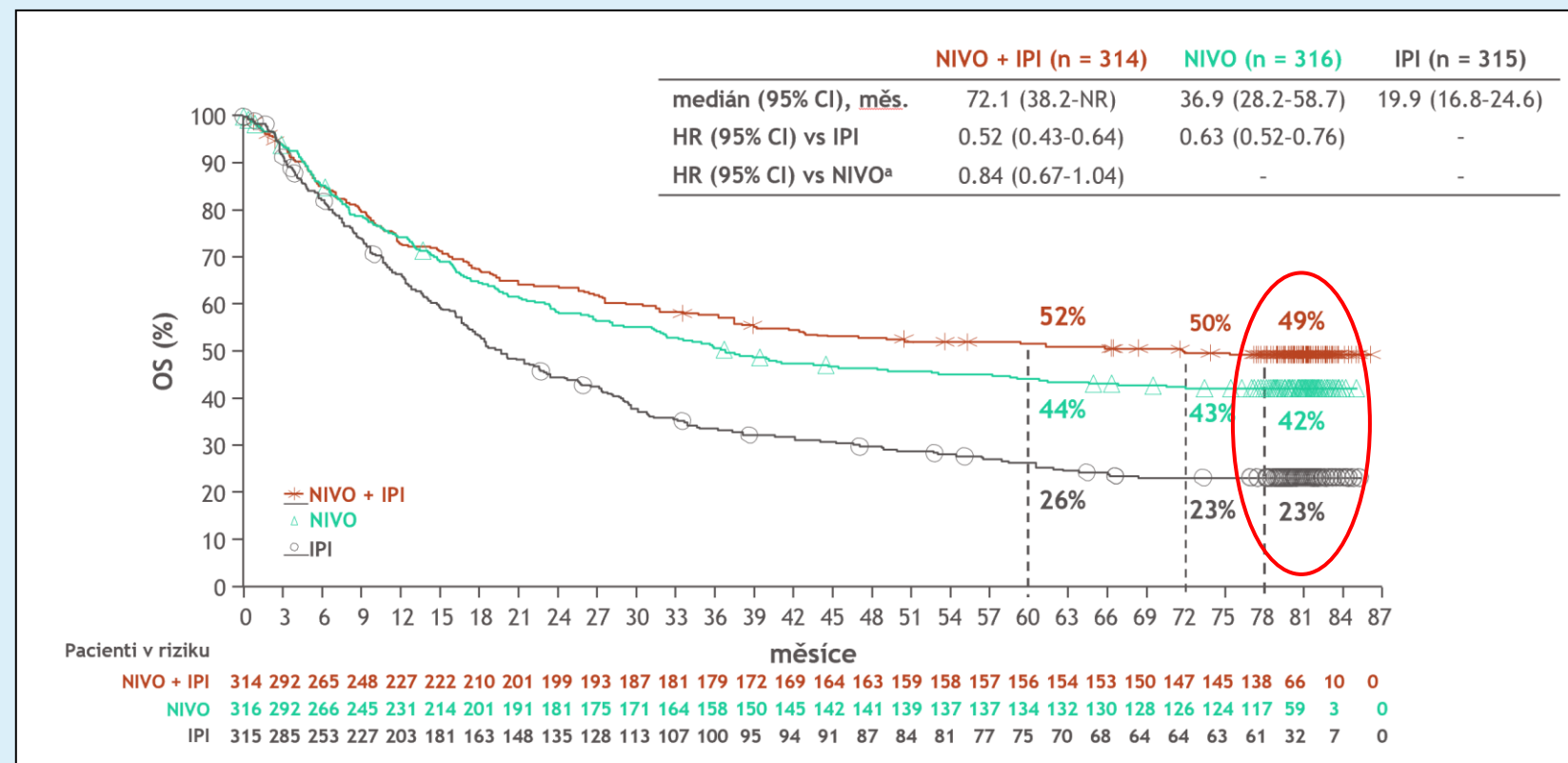
72,1 měsíc (38,2 – NR)

Nivolumab

36,9 měsíců (28,2 – 58,7)

Ipilimumab

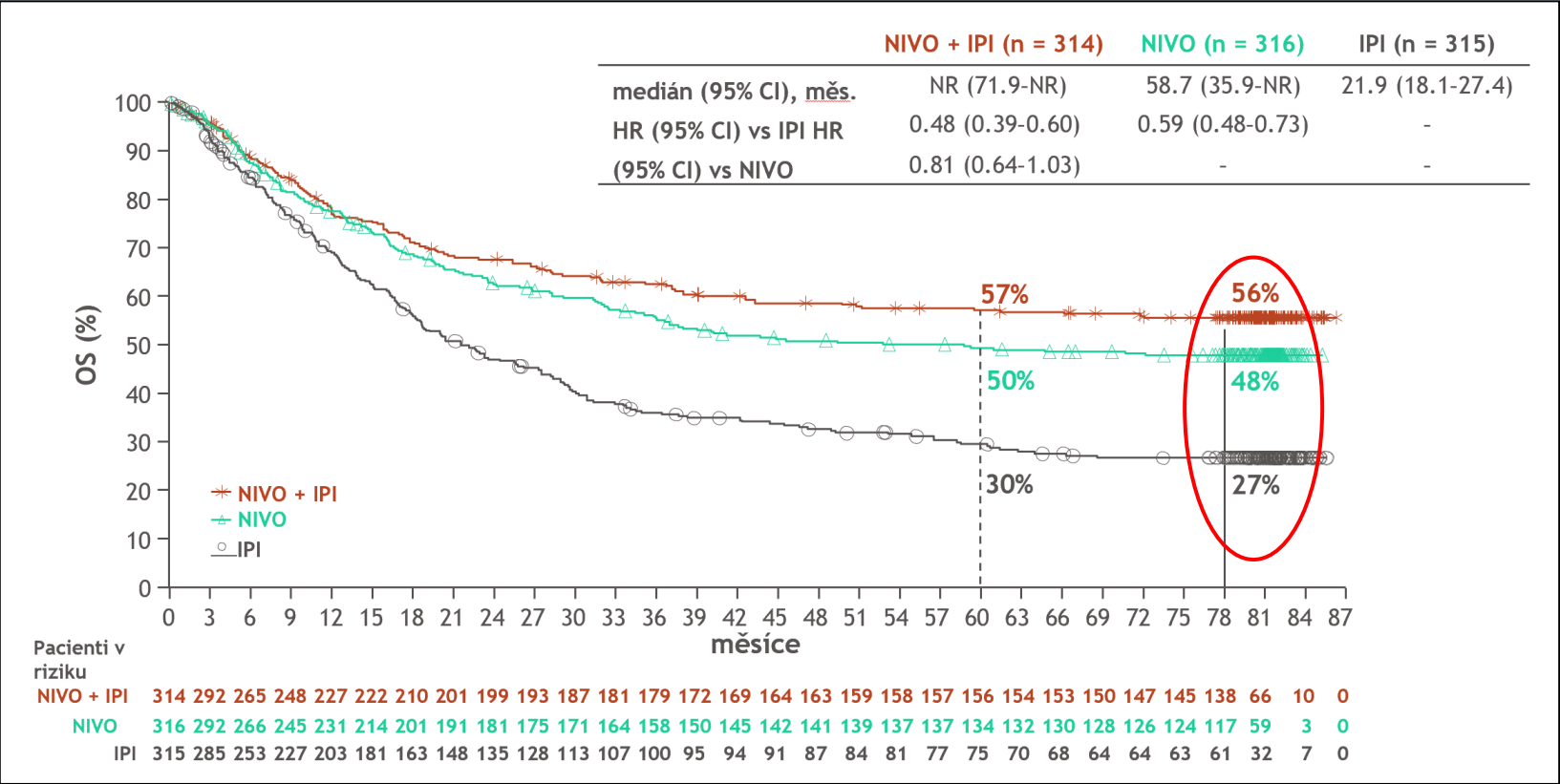
19,9 měsíců (16,8 – 24,6)



<sup>a</sup>Popisná analýza.

# 6,5leté hodnocení MSS podle podané léčby

Popisná post hoc analýza  
zahrnující pouze úmrtí  
zapříčiněné melanomem



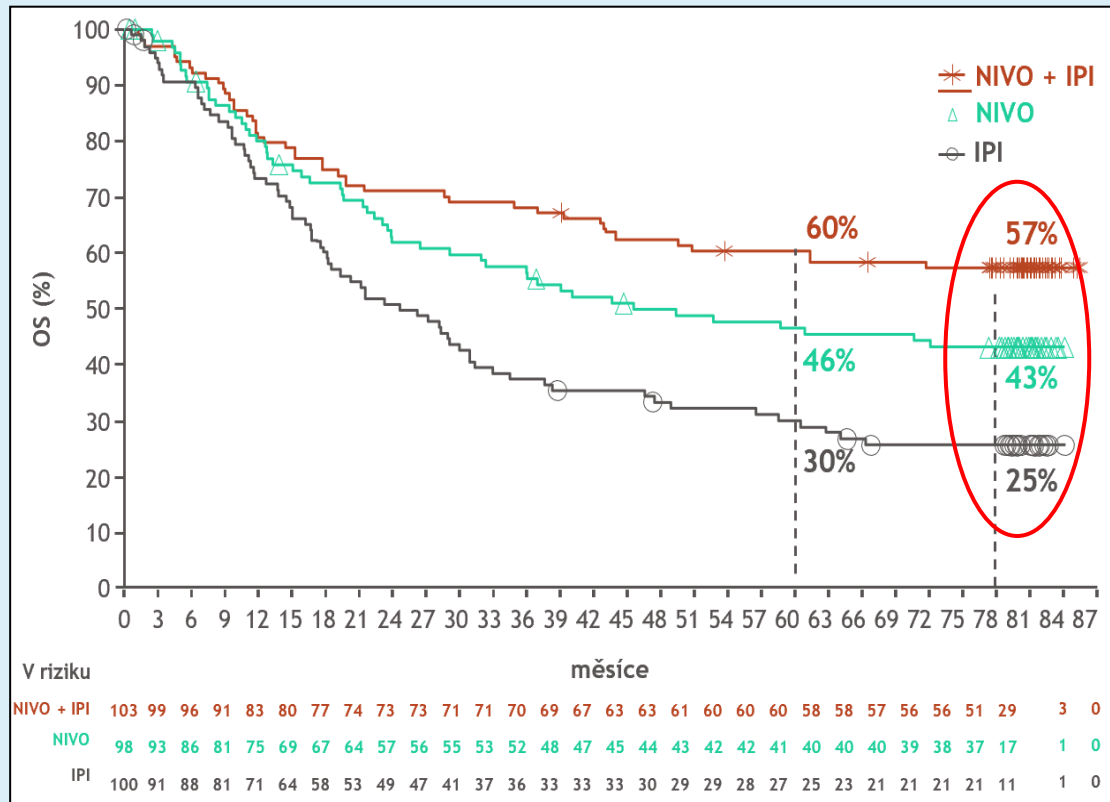
## 6,5leté hodnocení ORR podle podané léčby

|                                                         | <b>Nivolumab Plus<br/>Ipilimumab<br/>(N = 314),<br/>No. (%)</b> | <b>Nivolumab<br/>(N = 316),<br/>No. (%)</b> | <b>Ipilimumab<br/>(N = 315),<br/>No. (%)</b> |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Objective response rate, % (95% CI)</b>              | <b>58 (53 to 64)</b>                                            | <b>45 (39 to 51)</b>                        | <b>19 (15 to 24)</b>                         |
| <b>Best overall response</b>                            |                                                                 |                                             |                                              |
| Complete response                                       | 71 (23)                                                         | 59 (19)                                     | 19 (6)                                       |
| Partial response                                        | 112 (36)                                                        | 83 (26)                                     | 41 (13)                                      |
| Stable disease                                          | 38 (12)                                                         | 29 (9)                                      | 69 (22)                                      |
| Progressive disease                                     | 74 (24)                                                         | 121 (38)                                    | 159 (50)                                     |
| Unknown                                                 | 19 (6)                                                          | 24 (8)                                      | 27 (9)                                       |
| <b>Median duration of response, months<br/>(95% CI)</b> | <b>NR (61.9 to NR)</b>                                          | <b>NR (45.7 to NR)</b>                      | <b>19.2 (8.8 to 47.4)</b>                    |

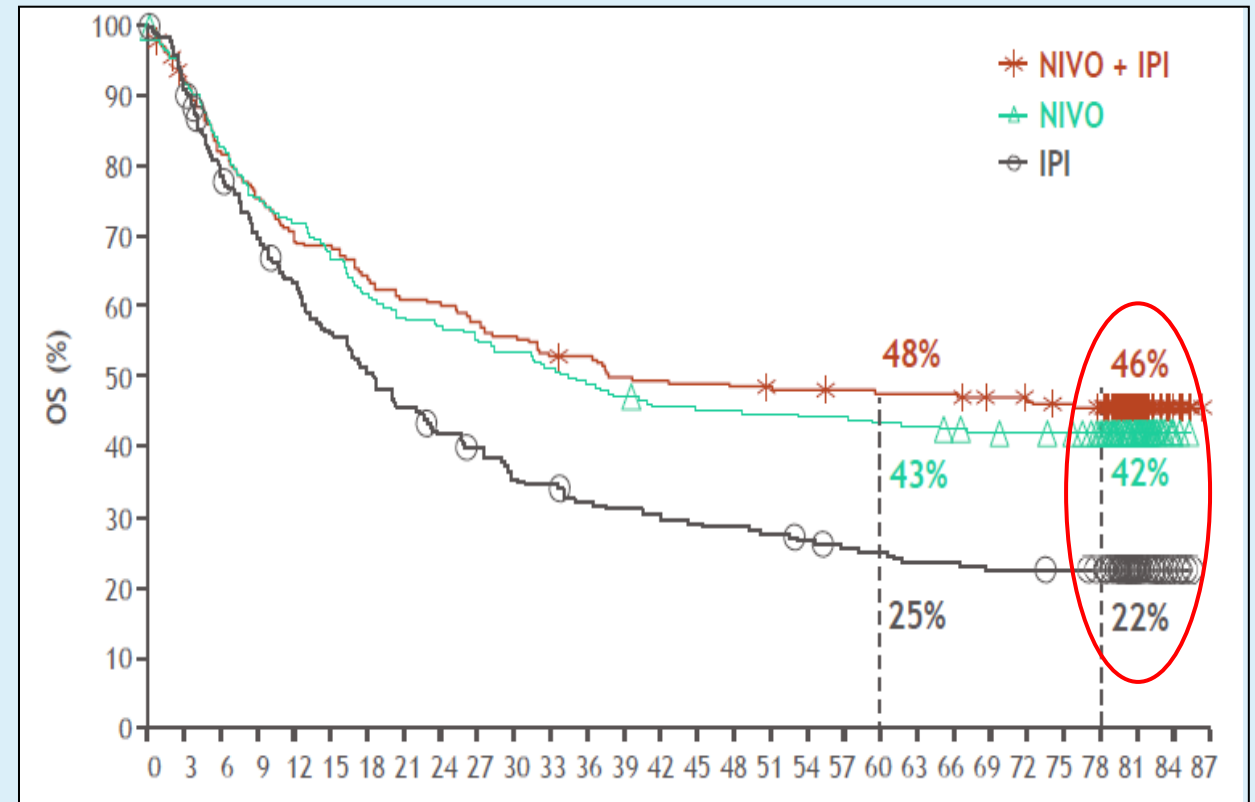
Abbreviation: NR, not reached.

## Rozdíly v 6,5letém OS podle stavu BRAF mutace

### OS - BRAF mutace pozitivní



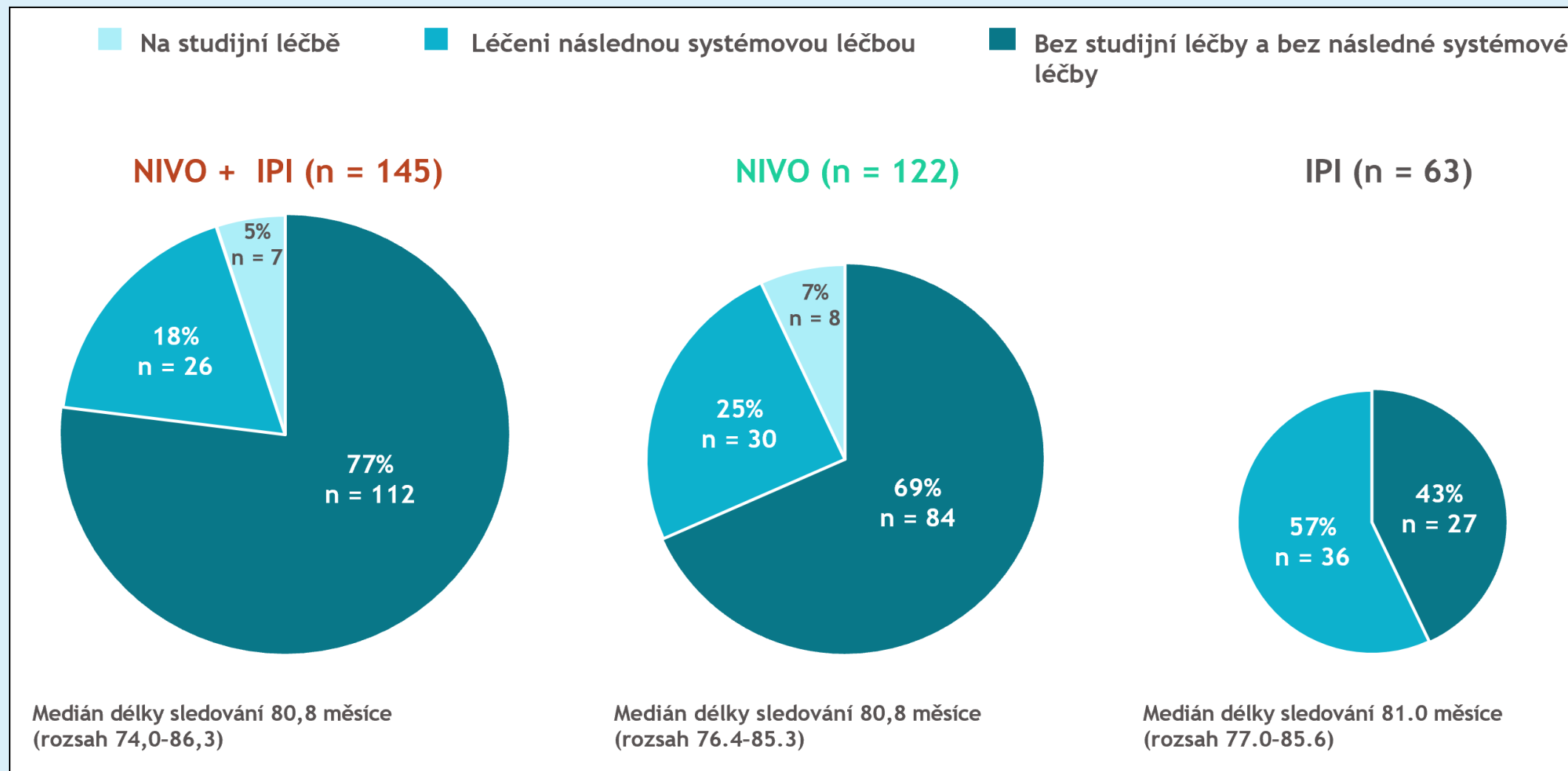
### OS - BRAF mutace negativní WT



## Následná léčba po progresi onemocnění

|                                                                                 | <b>NIVO + IPI<br/>(n = 314)</b> | <b>NIVO<br/>(n = 316)</b> | <b>IPI<br/>(n = 315)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>Jakákoli následná terapie, n (%)<sup>a</sup></b>                             | <b>146 (46.5)</b>               | <b>188 (59.5)</b>         | <b>238 (75.6)</b>        |
| <b>Systémová následná terapie</b>                                               | <b>112 (36)</b>                 | <b>154 (49)</b>           | <b>209 (66)</b>          |
| <b>Následná imunoterapie</b>                                                    | <b>59 (19)</b>                  | <b>107 (34)</b>           | <b>151 (48)</b>          |
| <b>Anti-PD-1</b>                                                                | <b>43 (14)</b>                  | <b>52 (16)</b>            | <b>146 (46)</b>          |
| <b>Anti-CTLA-4</b>                                                              | <b>23 (7)</b>                   | <b>92 (29)</b>            | <b>19 (6)</b>            |
| <b>BRAF inhibitor</b>                                                           | <b>43 (14)</b>                  | <b>61 (19)</b>            | <b>72 (23)</b>           |
| <b>MEK/NRAS inhibitor</b>                                                       | <b>34 (11)</b>                  | <b>44 (14)</b>            | <b>42 (13)</b>           |
| <b>Následná radioterapie, n (%)</b>                                             | <b>71 (23)</b>                  | <b>96 (30)</b>            | <b>128 (41)</b>          |
| <b>Následný chirurgický výkon, n (%)</b>                                        | <b>69 (22)</b>                  | <b>75 (24)</b>            | <b>97 (31)</b>           |
| <b>Medián času od randomizace do nasazení následné terapie (95% CI), měsíce</b> | <b>NR (59.6–NR)</b>             | <b>25.2 (16.0–43.2)</b>   | <b>8.0 (6.5–8.7)</b>     |

## Potřeba následné léčby u pacientů žijících při 6,5letém sledování



Kombinované podání ipilimumabu s nivolumabem vykazovalo vyšší toxicitu než monoterapie anti PD-1 protilátkami, ale nebyla zaznamenána žádná neočekávaná nebo pozdní toxicita léčby

Nežádoucí účinky léčby se objevují převážně v průběhu indukční léčby, nejčastěji po 2.-4.cyklu, u většiny nemocných, ale při včasné odhalení a včasné zahájení léčby jsou dobře zvládnutelné

Před indikací kombinované imunoterapie je vhodné zvážit, zda je pacient v takovém stavu, aby případný vznik a léčbu NÚ zvládl

Vysoká účinnost byla prokázána i u nemocných, u kterých muselo být podávání kombinace předčasně ukončeno pro NÚ

Dlouhodobé - 6,5leté sledování pacientů ve studii Checkmate 067 zaznamenalo dosud nejdelší medián OS - 72,1 měsíce dosažený u pacientů léčených kombinovanou imunoterapií

Přínos kombinované léčby byl zaznamenán i u pacientů s pozitivní BRAF mutací, u nemocných se vstupně prokázanými jaterními metastázami či u pacientů se slizničním melanomem

Léčebné odpovědi byly dlouhodobé, při 77 měsíčním sledování, nebyl dosažen medián trvání odpovědí u kombinované imunoterapie, ani monoterapie nivolumabem a byl 19,2 měsíce u pacientů léčených ipilimumabem

Z léčby významně profitovali nemocní, u nichž došlo k léčebné odpovědi v průběhu prvních 12 měsíců od zahájení terapie

**Safety and efficacy of combination nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from a North American expanded access program** Melanoma Research 2021, 31:67–75  
F. Stephen Hodi<sup>a</sup>, Paul B. Chapman<sup>b</sup>, Mario Sznol<sup>c</sup>,

Vzhledem k tomu, že v ČR má kombinovaná terapie ipilimumabem a nivolumabem úhradu ZP až od 2020, budou naši první pacienti končit 2letý léčebný cyklus až na jaře příštího roku

Naše dosavadní zkušenosti naznačují, že se účinnost kombinované imunoterapie v reálné klinické praxi nebude lišit od účinnosti popsané v klinických studiích

Děkuji za pozornost  
a přeji krásné Vánoce  
a hodně zdraví v Novém roce

