



# REAL-WORLD DATA: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ PEMBROLIZUMAB ΚΑΙ NIVOLUMAB ΣΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΤΟΝ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Μητσογιάννη Μ<sup>1</sup>. , Στεφάνου Δ.<sup>1</sup>, Χαρπίδου Α.<sup>1</sup>, Μάνη Μ.<sup>1</sup>, Γκιοζος Ι.<sup>1</sup>, Συρίγος Ν.<sup>1</sup>, Κοττέας Η.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ογκολογική Μονάδα, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Σωτηρία, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα pembrolizumab και nivolumab έχουν καθιερωθεί στη θεραπεία δεύτερης και επόμενης γραμμής ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που δεν έχουν λάβει ανοσοθεραπεία στην πρώτη γραμμή, οδηγώντας συχνά σε ανταποκρίσεις μεγάλης διάρκειας. Παρόλα αυτά, η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει συγκριθεί ποτέ απευθείας σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, ενώ και οι αναδρομικές μελέτες πάνω στο θέμα είναι περιορισμένες. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξετασθεί η πιθανή υπεροχή στην αποτελεσματικότητα μιας εκ των δύο ανοσοθεραπειών σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που λαμβάνουν θεραπεία δεύτερης ή επόμενης γραμμής.

Έγινε αναδρομική ανάλυση των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που έλαβαν ανοσοθεραπεία δεύτερης ή επόμενης γραμμής με pembrolizumab ή nivolumab στο νοσοκομείο μας από 01/2017 – 01/2020. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η συνολική ανταπόκριση, το διάστημα ελεύθερο πρόοδου νόσου και η διάρκεια ανταπόκρισης.

Στη μελέτη συμμετείχαν 196 ασθενείς. Από αυτούς, 46 (23,5%) έλαβαν pembrolizumab και 150 (76,5%) nivolumab. Οι πληθυσμοί ήταν ομοιογενείς σε σχέση με τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών (p>0,05). Να σημειωθεί ότι στην ομάδα του pembrolizumab δεν περιλαμβάνονταν ασθενείς χωρίς έκφραση του PD-L1. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης και ελέγχου της νόσου (18,2 vs. 22,6% και 54,3 vs. 49,4% αντίστοιχα, p=0,252), το διάστημα ελεύθερο πρόοδου νόσου (5,0 vs. 4,0 μήνες, p=0,520) και τη διάρκεια ανταπόκρισης (not estimated vs. 11,0 μήνες, p=0,662) ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, τα pembrolizumab και nivolumab είναι εξίσου αποτελεσματικά σαν θεραπεία δεύτερης ή επόμενης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανοσοθεραπεία έχει αλλάξει ριζικά τη θεραπεία του μεταστατικού ΜΜΚΠ. Τα pembrolizumab και nivolumab χρησιμοποιούνται, πέρα των λοιπών ενδείξεών τους, στη δεύτερη και επόμενη γραμμή θεραπείας ασθενών που δεν έχουν λάβει ανοσοθεραπεία στην πρώτη γραμμή, οδηγώντας συχνά σε ανταποκρίσεις μεγάλης διάρκειας.

Και τα δύο φάρμακα έχουν δείξει υπεροχή έναντι της δοσεταξέλης<sup>1</sup>. Εντούτοις, δεν υπάρχει μέχρι στιγμής κάποια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που να συγκρίνει ευθέως την αποτελεσματικότητά τους, ούτε κάποια σύσταση υπέρ της χρήσης του ενός αντί του άλλου. Οι αναδρομικές μελέτες πάνω στο θέμα είναι επίσης περιορισμένες.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των pembrolizumab και nivolumab στη δεύτερη ή σε επόμενη γραμμή θεραπείας σε real-world ασθενείς με ΜΜΚΠ.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στην Ογκολογική Μονάδα της Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Η Σωτηρία».

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς με ΜΜΚΠ που έλαβαν ανοσοθεραπεία με pembrolizumab ή nivolumab στη δεύτερη ή σε επόμενη γραμμή θεραπείας από τον 01/2017 ως τον 01/2020. Κριτήρια εισαγωγής ήταν η ύπαρξη μεταστατικού ή τοπικά προχωρημένου ΜΜΚΠ που δεν υπεβλήθη σε ριζική θεραπεία, η λήψη δύο τουλάχιστον κύκλων ανοσοθεραπείας και η μη προηγούμενη λήψη ανοσοθεραπείας για τη συγκεκριμένη νόσο. Η συλλογή των δεδομένων έγινε από τους φακέλους των ασθενών. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας γινόταν για κάθε ασθενή από το θεράποντα ιατρό.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο δείγμα συμπεριλήφθησαν συνολικά 196 ασθενείς. Το 23,5% (n=46) έλαβε pembrolizumab και το υπόλοιπο 76,5% (n=150) nivolumab. Τα δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, με την εξαίρεση του PD-L1 που ήταν υψηλότερο στους ασθενείς του pembrolizumab (διάμεση τιμή 19% vs. 0%) (**Πίνακας 1**).

Η αποτελεσματικότητα των δύο παραγόντων, όπως εκφράζεται από το βαθμό ανταπόκρισης, φάνηκε να μην διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό: ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 18,2 vs. 22,6%, ποσοστό ελέγχου νόσου 54,3 vs. 49,4%, p=0,252 (**Πίνακας 2**).

Το διάστημα ελεύθερο πρόοδου νόσου ήταν επίσης συγκρίσιμο (5,0 vs. 4,0 μήνες, p=0,520) (**Γράφημα 1**).

Επιπλέον, στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στη θεραπεία, η διάρκεια της ανταπόκρισης δεν διέφερε σημαντικά (not reached vs. 11,0 μήνες p=0,662) (**Γράφημα 2**).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, τα pembrolizumab και nivolumab δεν διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Τόσο το το ORR όσο και το PFS δεν έχουν φανεί να διαφέρουν στις μετα-ανάλυσεις των κλινικών μελετών των φαρμάκων αυτών<sup>2</sup>. Από την άλλη, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες συγκρίσεις μέσω μετα-ανάλυσεων που να αφορούν το DOR, αν και ανταποκρίσεις μεγάλης διάρκειας έχουν αναφερθεί και με τα δύο φάρμακα.

Όσον αφορά τις real-world μελέτες, τα αποτελέσματα παρουσιάζουν μεγάλη ανομοιογένεια, γεγονός όμως που μπορεί να ερμηνευτεί από διαφορές του δείγματος, μη προτυποποιημένο τρόπο σταδιοποίησης και πιθανό bias στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

	Σύνολο ασθενών		pembrolizumab		nivolumab		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>ΗΛΙΚΙΑ, mean (SD)</b>	66,6 (9,4)		66,3 (10,6)		66,7 (9,0)		0,803
<b>ΦΥΛΟ</b>							
Άντρες	147	75,0	32	69,6	115	76,7	0,311
Γυναίκες	49	25,0	14	30,4	35	23,3	
<b>Στάδιο</b>							
III	31	15,9	9	19,6	22	14,8	0,785
IVA	50	25,6	11	23,9	39	26,2	
IVB	68	34,9	17	37,0	51	34,2	
IVC	46	23,6	9	19,6	37	24,8	
<b>PS</b>							
0	42	21,4	9	19,6	33	22,0	0,799
1	95	48,5	25	54,3	70	46,7	
2	52	26,5	11	23,9	41	27,3	
3	7	3,6	1	2,2	6	4,0	
<b>Ιστολογικός Τύπος</b>							
Πλακώδες Ca	81	41,3	16	34,8	65	43,3	0,475
Άδενο-Ca	104	53,1	29	63,0	75	50,0	
Άλλο	11	5,6	1	2,2	10	6,6	
<b>PD-L1 %, median (IQR)</b>	5 (0 – 35)		19 (5 – 60)		0 (0 – 10)		<0,001
<b>Εγκεφαλική Μετάσταση</b>							
Όχι	160	81,6	39	84,8	121	80,7	0,528
Ναι	36	18,4	7	15,2	29	19,3	
<b>Ηπατική Μετάσταση</b>							
Όχι	161	82,1	39	84,8	122	81,3	0,593
Ναι	35	17,9	7	15,2	28	18,7	

Πίνακας 1. Δημογραφικά και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών

	Σύνολο ασθενών		pembrolizumab		nivolumab		p
	n	%	n	%	n	%	
Σταθερή νόσος	58	29,6	18	40,9	40	27,4	0,252
Μερική ανταπόκριση	41	20,9	8	18,2	33	22,6	
<b>Έλεγχος νόσου</b>	<b>99</b>	<b>50,5</b>	<b>26</b>	<b>54,3</b>	<b>73</b>	<b>49,4</b>	
Πρόοδος νόσου	85	43,4	17	36,9	68	45,3	
Διακοπή θεραπείας λόγω τοξικότητας	1	0,5	0	0,0	1	0,7	
Κλινικά πρόοδος νόσου	11	5,6	4	8,8	7	4,6	
<b>Μη έλεγχος νόσου</b>	<b>97</b>	<b>49,5</b>	<b>21</b>	<b>45,7</b>	<b>76</b>	<b>50,6</b>	

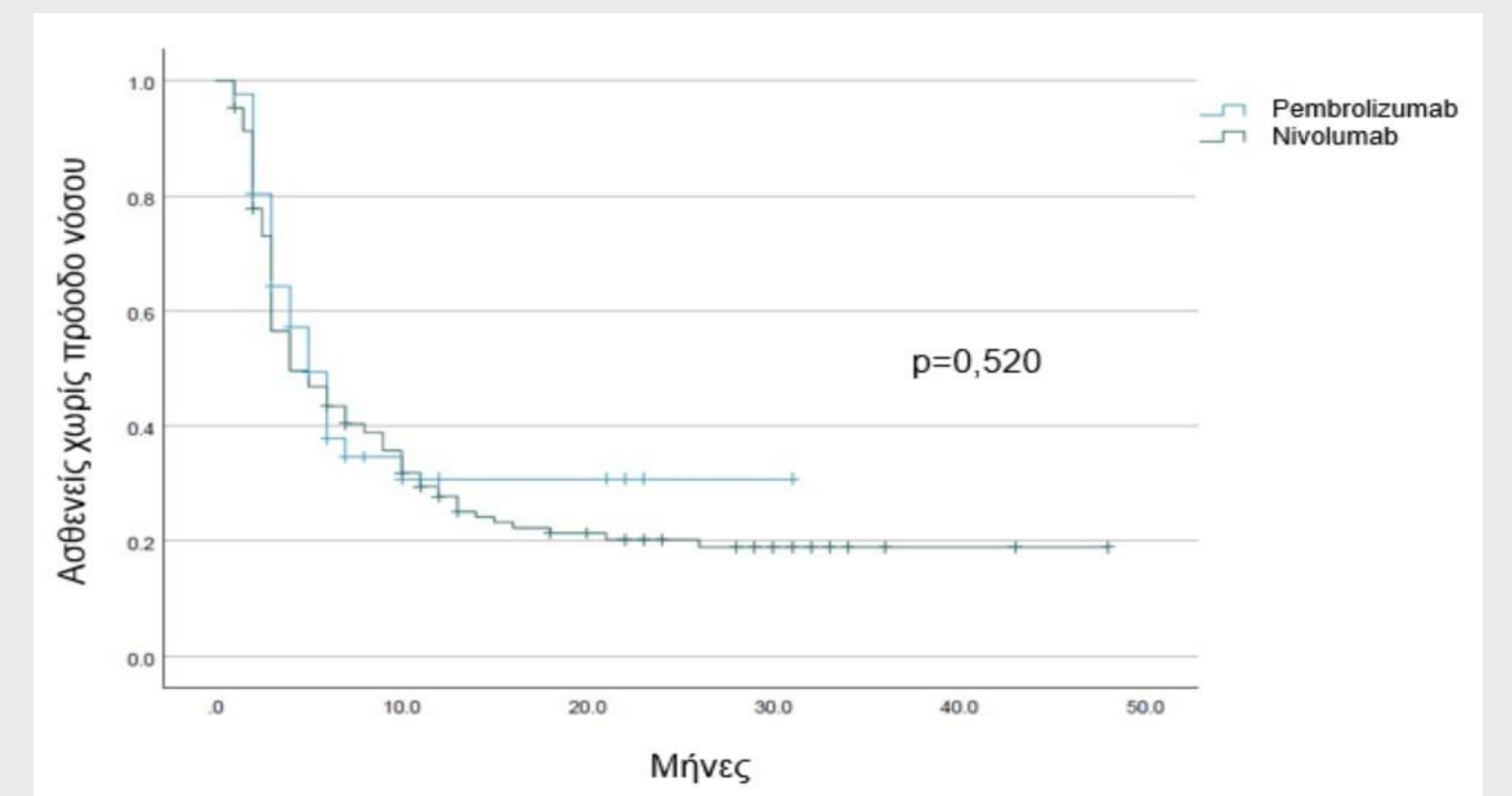
Πίνακας 2. Ανταπόκριση των ασθενών ανάλογα με το ανοσοθεραπευτικό φάρμακο

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

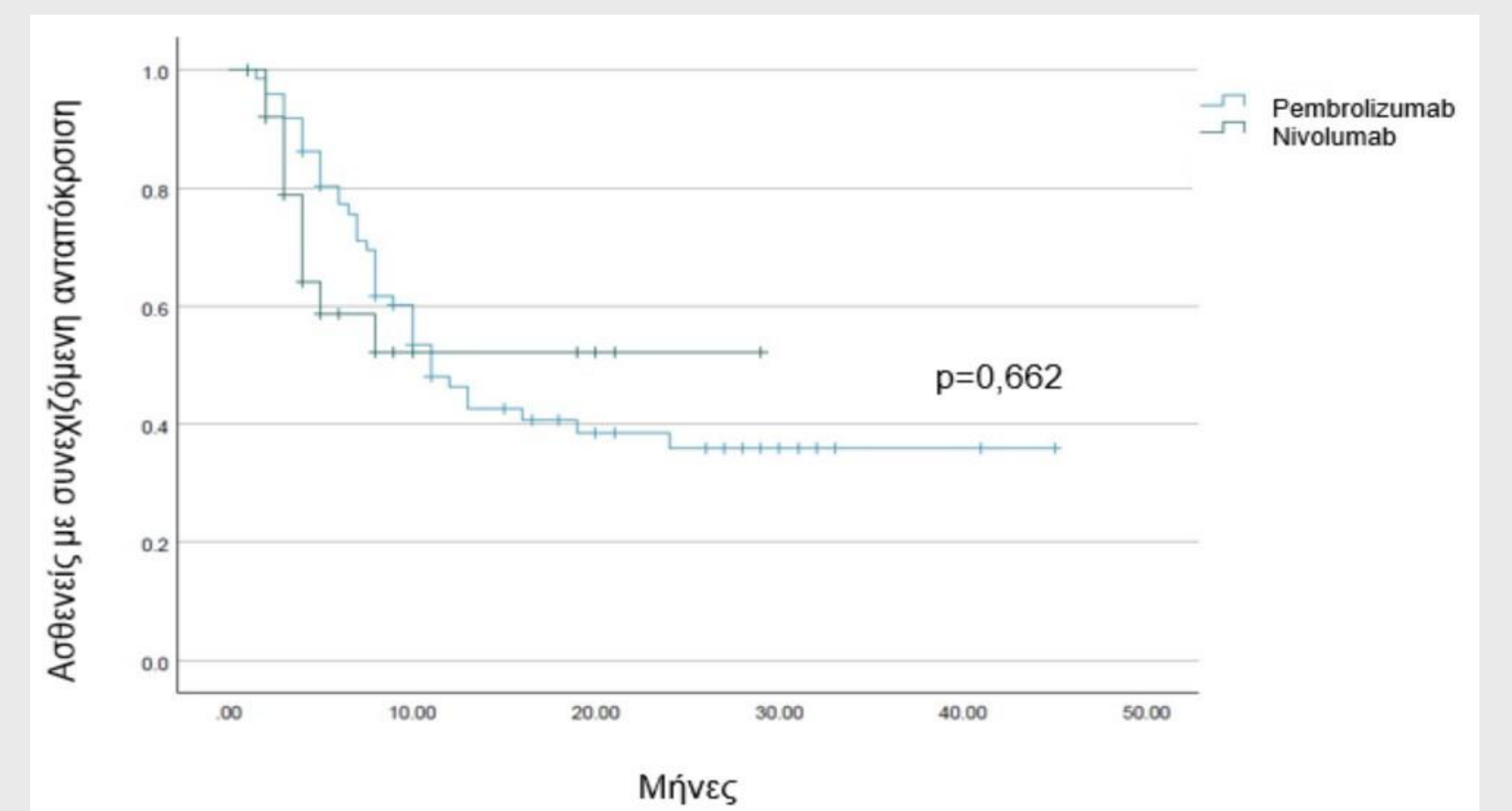
Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, τα pembrolizumab και nivolumab είναι εξίσου αποτελεσματικά σαν θεραπεία δεύτερης ή επόμενης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ellis et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. Clin Lung Cancer 2017; 18: 444-59.
- Passiglia et al. Looking for the best immune-checkpoint inhibitor in pretreated NSCLC patients: an indirect comparison between nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. Int J Cancer 2018; 142: 1277-84.



Γράφημα 1. Σύγκριση του διαστήματος ελεύθερου πρόοδου νόσου ανάμεσα στα pembrolizumab και nivolumab



Γράφημα 2. Σύγκριση της διάρκειας ανταπόκρισης ανάμεσα στα pembrolizumab και nivolumab