

## Anti-PD1 and Anti-PD-L1: Immunotherapy in cancer patients

Naiyarat Prasongsook, M.D.

August 26, 2016

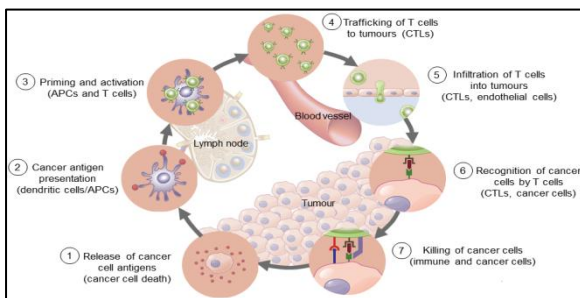
The Thai Cancer, 2016, 21.002

### สรุปบทความ

ระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์มีหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกาย ในภาวะปกติร่างกายจะรักษาสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันไม่ให้มีการทำงานมากเกินไปผ่านทาง Immune checkpoint เซลล์มะเร็งก็จัดเป็นสิ่งแปลกปลอมอย่างหนึ่งซึ่งจะถูกควบคุมโดยระบบภูมิคุ้มกัน แต่เซลล์มะเร็งมีความสามารถในการหลบหลีกจากระบบภูมิคุ้มกันโดยการกระตุ้นระบบ Immune checkpoint ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานไม่ได้ การพัฒนายารักษาเซลล์มะเร็งในปัจจุบันจึงเกิดกลุ่มยาใหม่ที่มีมุ่งเป้าไปที่ Immune checkpoint protein เพื่อให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสามารถทำงานและกำจัดเซลล์มะเร็งได้

### Immunotherapy

ในภาวะปกติระบบภูมิคุ้มกันจะทำหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอมต่างๆออกไปจากร่างกาย แต่พบว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งนั้นจะมีกลไกบางอย่างที่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถทำงานในการกำจัดหรือยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ จึงเกิดภาวะ immune tolerance ขึ้น ดังนั้นหากเราสามารถกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน หรือกระตุ้น antitumor immune response ได้ ก็จะทำให้มีผลการรักษาโรคมะเร็งมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งการกำจัดเซลล์มะเร็งโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในภาวะปกติจะมี 7 ขั้นตอน ดังแสดงในรูปที่ 1<sup>1</sup>



รูปที่ 1 แสดงถึงวงจรการทำลายเซลล์มะเร็งโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

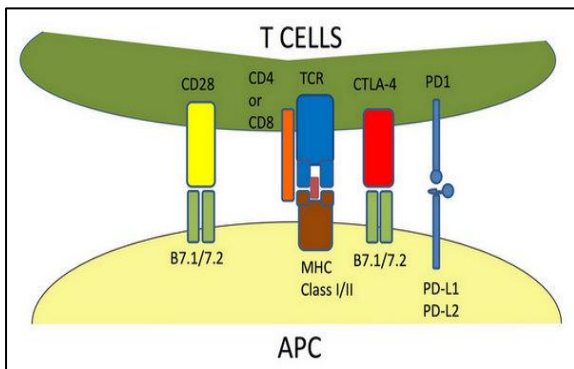
1. ก้อนมะเร็งจะปล่อย cancer-specific antigens ออกมา และหลัง immunogenic signals อื่นๆ เพื่อให้ T-cells กำจัดเซลล์มะเร็งได้ดีขึ้น ซึ่ง immunogenic

signals นี้ ได้แก่ สารจำพวก pro-inflammatory cytokines หรือ สารที่หลั่งโดย gut microbiota

2. Cancer-specific antigens ที่ปล่อยออกมาจะถูกจับที่ตำแหน่งโมเลกุลของ Major histocompatibility complex (MHC) class I และ MHC class II ซึ่งอยู่บนผิวของ dendritic cells เรียกว่า antigen-presenting cells (APC)
3. Antigen-presenting cells (APC) จะนำเสนอ cancer-specific antigens ต่อ T-cells ที่ตำแหน่ง T-cell receptor (TCR)<sup>2</sup>
4. T-helper-cells จะหลั่ง lymphokines ทำให้ T-helper cells เพิ่มจำนวน และเปลี่ยนเป็น cytotoxic T lymphocytes (CTLs)
5. CTLs-cells จะเคลื่อนที่ไปที่ก้อนมะเร็งตามระบบหลอดเลือดที่เลี้ยงก้อนนั้นๆ และเข้าไปที่ tumor bed ทาง endothelial cells
6. MHC class I complex (cancer specific antigen ที่จับกับ MHC class I) จะถูก CTLs-cells (CD8+) จับที่ตำแหน่งของ T-cell receptors (TCR) (รูปที่ 2)
7. Immune checkpoint กลุ่ม B7 family (อยู่บนผิวของ APC) จะจับกับ CD-28 receptor (อยู่บนผิวของ T-cells) ซึ่งจะกระตุ้นการทำงานของ CTLs ในการทำลายเซลล์มะเร็ง

อย่างไรก็ตามในระบบภูมิคุ้มกันจะต้องมีการควบคุมหรือยับยั้งขบวนการกระตุ้นการทำงานของ T-cells เพื่อให้เกิดภาวะสมดุล ซึ่งการยับยั้งนี้จะทำงานโดย immune checkpoint อีกกลุ่มได้แก่ cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)ซึ่งอยู่บน T-cells จัดเป็น negative-costimulatory molecule โดยCTLA-4 จะจับกับ B7 และจะส่งสัญญาณไปยับยั้งการกระตุ้น T cell activityในช่วงต้น พบว่าการทำงานของ CTLA-4 และ CD28 receptor จะต้องสมดุลกัน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด autoimmunity

นอกจากนี้ยังมี checkpoint protein อีกชนิดหนึ่งที่มีบทบาทในการยับยั้งการทำงานของ T-cells ได้แก่ programmed death-1 (PD-1) receptorซึ่งอยู่บนผิวของ activated T-cells ส่วน ligands ของมันคือ PD-L1 (B7-H1; CD274) และ PD-L2 (B7-DC; CD273) ซึ่งจะอยู่บนผิวของ APC เช่น dendritic cells หรือ macrophages พบว่าเมื่อ PD-L1 ligands จับกับ PD-1 ก็จะทำให้ยับยั้งสัญญาณกระตุ้นการทำงานของ activated T-cells<sup>3-5</sup> (รูปที่ 2)

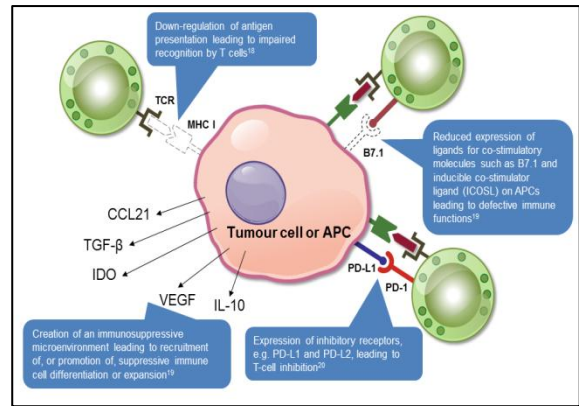


รูปที่ 2 แสดงถึงimmune checkpointในตำแหน่งต่างๆ ที่ควบคุมและเกี่ยวข้องกับการทำงานของ T-cells<sup>6</sup>

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งนั้น จะมีความผิดปกติของ cancer-immunity cycleในขั้นตอนต่างๆ เช่น dendritic cells ไม่สามารถตรวจจับ cancer-specific antigen ได้, มีการยับยั้งไม่ให้ CTLsเคลื่อนที่ไปที่ก้อนมะเร็ง, ขัดขวางขั้นตอนต่างๆในการกระตุ้นการทำงานของ T-cells

นอกจากนี้ เซลล์มะเร็งมักจะมีภาวะ immunosuppressive environments เนื่องจากเซลล์มะเร็งจะมีการเพิ่มจำนวน PD-L1บนผิวเซลล์ ทำให้มี

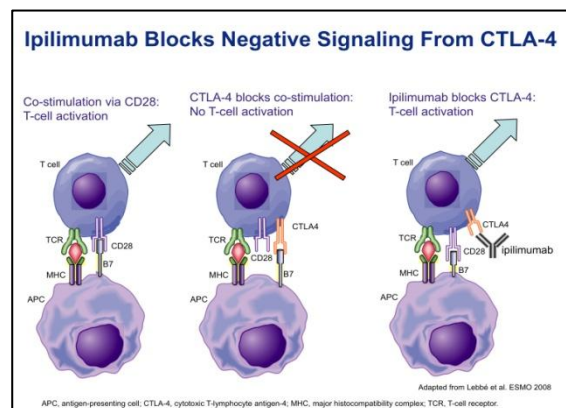
การจับกับ PD-1 บน activated T-cells เพิ่มมากขึ้น จึงเกิดการยับยั้งการทำงานของactivated T-cells ซึ่งจะทำให้เซลล์มะเร็งสามารถมีชีวิตรอดได้<sup>3-4, 7</sup> (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงถึงกลไกต่างๆ ที่เซลล์มะเร็งสามารถหลบเลี่ยงการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย<sup>8</sup>

ในปัจจุบันมีการศึกษาและวิจัยเกี่ยวกับ cancer immunotherapyมากขึ้น โดยจะให้ความสนใจในเรื่องของimmune checkpoints และcheckpoint proteins ต่างๆ ที่มีผลต่อบทบาทการทำงานของ T-cells โดยมีรายละเอียดพอสังเขปดังนี้

1. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)<sup>3</sup> (รูปที่ 4) พบว่ายา Ipilimumab เป็น monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์ตรงตำแหน่ง CTLA-4โดยตรง โดยมี 2 การศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยา Ipilimumab ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผู้ป่วย advanced melanoma จึงทำให้ยาIpilimumabนี้ได้รับอนุมัติจาก US FDA ในปี 2011 สำหรับใช้รักษาผู้ป่วย advanced melanoma



รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของ anti CTLA-4 ซึ่งจะก่อให้เกิด T-cell activation

การศึกษาแรกเป็น phase III ทำการศึกษาในผู้ป่วย advanced melanoma ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนทั้งยาเคมีบำบัด หรือ IL-2 จำนวน 676 ราย แบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มที่ได้รับ ipilimumab ร่วมกับ glycoprotein 100 (gp100) vaccine, กลุ่มที่สองได้รับ ipilimumab อย่างเดียว (3 mg/kg i.v. infusion ทุก 3 สัปดาห์ จำนวนทั้งหมด 4 ครั้ง, และผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 จะได้รับ gp100 vaccine อย่างเดียว

จากผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 24 เดือนในกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ipilimumab ร่วมกับ gp100 vaccine, ipilimumab อย่างเดียว, และ gp100 vaccine ได้แก่ 22%, 24%, และ 14% ตามลำดับ และค่า median overall survival ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ipilimumab ร่วมกับ glycoprotein 100 (gp100) vaccine ประมาณ 10 เดือน เมื่อเทียบกับ 6.4 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ gp100 vaccine อย่างเดียว (HR 0.66)<sup>9</sup>

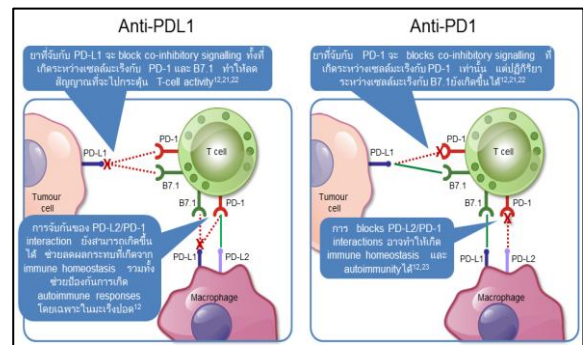
การศึกษาที่สองนี้เป็น phase III เช่นกัน ศึกษาในผู้ป่วย advanced melanoma ที่ไม่เคยผ่านการรักษาใดๆมาก่อน (1<sup>st</sup> line treatment) จำนวน 502 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ipilimumab ร่วมกับ dacarbazine และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย placebo ร่วมกับ dacarbazine พบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรก (ได้รับ ipilimumab ร่วมกับ dacarbazine) จะมีค่า median OS ที่นานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ร่วมกับ dacarbazine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11.2 เดือน เทียบกับ 9.1 เดือน)<sup>10</sup>

สำหรับผลข้างเคียงที่พบได้จากยาในกลุ่มนี้ได้แก่ immune-related adverse events (irAEs) โดยอาการรุนแรงที่จะพบได้ยา ipilimumab คือ enterocolitis, hepatitis, dermatitis, และ endocrinopathies

2. Programmed-death 1 (PD-1) receptor, Programmed death-Ligand 1 (PD-L1) และ Programmed death-Ligand 2 (PD-L2) ซึ่งเป็น co-regulatory molecules เช่นเดียวกับ CTLA-4

จากงานวิจัยพบ PD-L1 expression ในมะเร็งหลายชนิด เช่น melanoma (40%-100%), NSCLC

(35%-95%), และ multiple myeloma (93%) ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาที่ต่อต้านจำเพาะต่อ PD-1 receptor และ PD-L1 ligand ซึ่งมีการกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน ( รูปที่ 5) นอกจากนี้พบว่ายาที่ออกฤทธิ์ต่อต้านจำเพาะต่อ PD-1 receptor และ PD-L1 ligand มีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ ipilimumab แต่จะมีผลข้างเคียงที่เกิดจาก immune-related side effects น้อยลง



รูปที่ 5 แสดงถึงความแตกต่างระหว่างการ block PD-1 และ PD-L1

## ตัวอย่างยาและงานวิจัยทางการแพทย์

ตัวอย่างยาและงานวิจัยทางการแพทย์ของ cancer immunotherapy ที่เกี่ยวข้องกับ PD-1 pathway มีดังนี้

### Nivolumab (BMS-936558)

Nivolumab เป็น human IgG4 mAb ตัวแรกที่มีเป้าหมายต่อ PD-1 pathway (PD-1/PD-L1 inhibitors) (Nivolumab/ONO-4538, Bristol- Myers Squibb; formerly MDX-1106)

งานวิจัย phase I/II เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการเพิ่มขนาดของยาในกลุ่มผู้ป่วย advanced melanoma (dose escalation cohort expansion study) โดยมีผู้ป่วย 107 ราย ได้รับการรักษาด้วยยา Nivolumab ขนาดตั้งแต่ 0.1 – 10 mg/kg ทุก 2 สัปดาห์ เป็นเวลาทั้งหมด 96 สัปดาห์ ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจะมี median overall survival ที่ยาวนานคือ 17 เดือน และมีอัตราการรอดชีวิต (overall survival rate) ที่ 1, 2, 3, และ 4 ปี เท่ากับ 63%, 48%, 42% และ 32% ตามลำดับ และยังพบว่ามีอัตราการตอบสนองแบบ

complete หรือ partial response ได้ 32% นอกจากนั้นยังพบว่า การที่มี PD-L1 expression บนผิวเซลล์มะเร็งจะมีการตอบสนองที่ดีกว่า, มี progression free survival (PFS) และ overall survival (OS) ที่นานกว่ากลุ่มที่ไม่มี PD-L1 expression<sup>11-14</sup>

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นจึงทำให้มีการศึกษาใน Phase III ในลำดับต่อมาดังนี้

## CheckMate-006 (NCT01721772)

เป็น randomized trial, ศึกษาในผู้ป่วย unresectable stage III และ stage IV melanoma ชนิดที่เป็น wild-type BRAF และยังไม่เคยได้รับการรักษาอื่น ๆ มาก่อน (1st line treatment) จำนวน 418 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม แบบสุ่มด้วยอัตราส่วน 1:1

- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับ Nivolumab 3 mg/kg i.v. ทุก 2 สัปดาห์

- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับ Dacarbazine 1,000 mg/m<sup>2</sup> i.v. ทุก 3 สัปดาห์

พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Nivolumab จะมี OS ยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Dacarbazine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี (1-year survival rate) 73% เมื่อเทียบกับ 42% (HR for death 0.42, 99.8% CI 0.25-0.73) นอกจากนั้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Nivolumab จะมี PFS ที่นานกว่า (5.1 เดือน เทียบกับ 2.2 เดือน) และ ORR ที่ดีกว่า (40% เทียบกับ 14%)<sup>15</sup>

## CheckMate-037 (NCT01721746)

เป็น randomized trial, ศึกษาในผู้ป่วย unresectable หรือ advanced melanoma ที่เคยล้มเหลวจากการรักษาด้วย anti-CTLA-4 (Ipilimumab หรือ Ipilimumab ร่วมกับ BRAF inhibitor ในกรณีที่เป็น BRAFV600 mutation-positive) (2nd line treatment หรือ late line treatment) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม แบบสุ่มในอัตราส่วน 2:1

- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (n=272) ได้รับ Nivolumab 3 mg/kg i.v. ทุก 2 สัปดาห์

- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (n=133) ได้รับ Dacarbazine 1,000 mg/m<sup>2</sup> i.v. ทุก 3 สัปดาห์ หรือ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. ร่วมกับ Carboplatin AUC6 ทุก 3 สัปดาห์

Primary end point คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ORR) และอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) งานวิจัยนี้ได้วิเคราะห์ผลการศึกษาในช่วงแรก (planned interim analysis) หลังจากที่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 ได้เข้าร่วมจำนวน 120 คน, ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 47 ราย และได้มีการติดตามการรักษาไปอย่างน้อย 6 เดือนแล้ว ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Nivolumab จะมี ORR ที่มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ 31.7% (95% CI 23.5-40.8) และ 10.6% (95% CI 3.5-23.1) ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่มี BRAF mutation และเคยล้มเหลวจากการรักษาด้วย Ipilimumab ก็ยังมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Nivolumab ประมาณ 23% นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Nivolumab จะมีช่วงระยะเวลาที่ตอบสนองต่อการรักษานานกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด (not reach เมื่อเทียบกับ 3.5 เดือน)<sup>16</sup>

## CheckMate-067 (NCT01844505)

เป็น randomized trial, double-blind ศึกษาในผู้ป่วย unresectable หรือ advanced melanoma ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาใดๆ มาก่อน (1st line treatment) จำนวนผู้ป่วย 945 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม แบบสุ่มด้วยอัตราส่วน 1:1:1

- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (n=314) ได้รับยา Nivolumab 1 mg/kg i.v. ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับ Ipilimumab 3 mg/kg i.v. ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง และจากนั้นได้รับเป็น Nivolumab 3 mg/kg i.v. ทุก 2 สัปดาห์

- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (n=316) ได้รับยา Nivolumab 3 mg/kg i.v. ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับ Placebo

- ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 (n=315) ได้รับยา Ipilimumab 3 mg/kg i.v. ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง ร่วมกับ Placebo

Co-primary end points ได้แก่ PFS และ OS, secondary end-points ได้แก่ ORR และ safety

งานวิจัยนี้ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลหลังจากติดตามการรักษาไปแล้ว 9 เดือน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Nivolumab+Ipilimumab และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Nivolumab อย่างเดียว จะมี PFS และ ORR ที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Ipilimumab อย่างเดียว (PFS: 11.5 เดือน, 6.9 เดือน และ 2.9 เดือน ตามลำดับ และ ORR 57.6%, 43.7%, และ 19% ตามลำดับ)

ผลข้างเคียง grade 3-4 พบได้ 55%, 16.3% และ 27.3% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Nivolumab+Ipilimumab, Nivolumab อย่างเดียว และ Ipilimumab อย่างเดียว ตามลำดับ โดยผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยๆ ได้แก่ diarrhea (9.3%, 2.2%, 6.1%), การเพิ่มขึ้นของค่า serum lipase (8.6%, 3.5%, 3.9%), การเพิ่มขึ้นของค่า ALT (8.3%, 1.3%, 1.6%), colitis (7.7%, 0.6%, 8.7%) พบว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องหยุดการใช้เนื่องจากผลข้างเคียงของยาประมาณ 36.4%, 7.7%, และ 14.8% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Nivolumab+Ipilimumab, Nivolumab อย่างเดียว และ Ipilimumab อย่างเดียว ตามลำดับ และพบมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการใช้ยาในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Nivolumab อย่างเดียว และ Ipilimumab อย่างเดียวอย่างละ 1 ราย ไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการที่ได้รับการรักษาด้วย Nivolumab ร่วมกับ Ipilimumab

สำหรับผลของการศึกษาในแง่อัตราการรอดชีวิต (OS) และความสัมพัทธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ เช่น PD-L1 status กับประสิทธิภาพของยา ยังต้องรอการวิเคราะห์ข้อมูลหลังจากที่มีติดตามการรักษาที่นานกว่านี้<sup>17</sup>

ผลข้างเคียงจากยา Nivolumab จะคล้ายๆกับยาอื่นในกลุ่ม anti-PD1 monoclonal antibody แต่จะพบอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงน้อยกว่ายา Ipilimumab

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วย advanced squamous NSCLC (CheckMate-017) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 2nd line ด้วยยา nivolumab จะมีอัตราการรอดชีวิตที่นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( 9.3 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ nivolumab 3 mg/kg ทุก 2

สัปดาห์ เทียบกับ 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับ docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. ทุก 3 สัปดาห์, p<0.001, HR 0.59)<sup>18</sup> และจึงทำให้ US FDA อนุมัติการใช้ยา Nivolumab ในผู้ป่วย advanced squamous NSCLC ที่มีล้มเหลวหรือมีการกำเริบจากการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม Platinum-based

## Pembrolizumab (MK-3475; Merck)

Pembrolizumab เป็น anti-PD-1 monoclonal antibody ซึ่งมี phase III study ที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา Pembrolizumab ทั้งในผู้ป่วย advanced melanoma ที่ไม่เคย และเคยได้รับการรักษาด้วย ipilimumab มาก่อน

### KEYNOTE-002 trial

ทำการศึกษาในผู้ป่วย advanced melanoma ที่ต้องอาศัย Ipilimumab จำนวน 540 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม แบบสุ่ม ได้แก่

-ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับยา Pembrolizumab ขนาด 2 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์

-ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับยา Pembrolizumab ขนาด 10 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์

-ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์เจ้าของไข้ (carboplatin+paclitaxel, paclitaxel alone, dacarbazine, หรือ temozolomide)

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Pembrolizumab ทั้งสองขนาดจะมี PFS ที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีอัตราการรอดจากการกำเริบของโรคที่ 6 เดือน (6-months PFS) เท่ากับ 34%, 38%, และ 16% สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2, และ 3 ตามลำดับ (HR 0.57, 95%CI 0.45-0.73)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา Pembrolizumab จะมีผลข้างเคียง grade 3-5 ประมาณ 11-14% ซึ่งมีรายงานการเกิด grade 3 immune related toxicity (hepatitis, hypophysitis, colitis, pneumonitis, และ iritis หรือ uveitis) ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดจะเกิดขึ้นประมาณ 24% ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อยในกลุ่มผู้ป่วยที่



ได้รับยา Pembrolizumab ได้แก่อ่อนเพลีย, ค้นผิวหนัง, และผื่น<sup>19</sup>

## Keynote 006 trial

เป็น phase III ศึกษาในผู้ป่วย advanced melanoma โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม แบบสุ่มในอัตราส่วน 1:1:1 ดังนี้

-ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับยา Pembrolizumab ขนาด 10 mg/kg ทุก 2 สัปดาห์

-ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับยา Pembrolizumab ขนาด 10 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์

-ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ได้รับยา Ipilimumab ขนาด 3 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์

primary end point คือ PFS, และ OS

ผลการศึกษาพบว่า PFS ที่ 6 เดือนในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2, และ 3 คือ 47.3%, 46.4%, และ 26.5% ตามลำดับ (HR for disease progression, 0.58;

$p < 0.001$ ) และอัตราการรอดชีวิตที่ 12 เดือน เดือนในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, 2, และ 3 คือ 74.1%, 68.4%, และ 58.2% ตามลำดับ (HR for disease progression, 0.58;  $p < 0.001$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับยา

ผู้ป่วยที่ได้รับยา Pembrolizumab จะมีผลข้างเคียง grade 3-5 ประมาณ 13.3% และ 10.1% โดยมักจะพบ thyroid dysfunction ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Ipilimumab จะเกิดได้ประมาณ 19.9% ซึ่งส่วนมากจะเป็น colitis และ hypophysitis<sup>20</sup>

## Potential Role of PD-L1 as a Biomarker

มีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับ biomarker สำหรับ cancer immunotherapy โดยจะพบว่าผู้ป่วยที่มี PD-L1-positive จะมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ORR) ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี PD-L1 expression<sup>23</sup> แต่อย่างไรก็ตามในขณะนี้ยังไม่ได้นำ biomarker นี้มาใช้ในทางคลินิก คงต้องรอผลการศึกษาที่สมบูรณ์ต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39:1.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology: Functions and disorders of the immune system. 4th edition; 2012.
3. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677.
4. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-L1 interacts specifically with B7-1 to inhibit T cell proliferation. *Immunity*. 2007;27(1):111.
5. Male D, et al. *Immunology*. 8th edition; 2012
6. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev*. 2008;224:166.
7. Brahmer JR. Harnessing the immune system for the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;31:1021.
8. Mellman I, Coukos G and Dranoff G. *Nature* 2011;480:480-9
9. Nivolumab injection. US Food & Drug Administration (FDA) approved product information, section on Clinical studies. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f570b9c4-6846-4de2-abfa-4d0a4ae394> (Accessed on March 20, 2015).
10. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517.
11. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443.
12. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014.
13. Hodi FS, Sznol M, Kluger HM, et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial (abstract 9002). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.
14. Hodi FS, Kluger HM, Sznol M, et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients with advanced melanoma treated with nivolumab in a phase I trial. Presented at the 2014 Society for Melanoma Research Congress.

15. Hamid O, Sosman JA, Lawrence DP, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl; abstr 9010).
16. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320.
17. 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 randomized, controlled open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015.
18. Nivolumab injection. US Food & Drug Administration (FDA) approved product information, section on Clinical studies. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f570b9c4-6846-4de2-abfa-4d0a4ae394> (Accessed on March 20, 2015).
19. Ribas A, Puznov I, Dummer R, et al. A Randomized Controlled Comparison of Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Ipilimumab-Refractory Melanoma. Presented at the 2014 Society of Melanoma Research Conference.
20. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015.
21. Westin JR, Chu F, Fayad LE, et al. Phase II safety and efficacy study of CT-011, a humanized anti-PD-1 monoclonal antibody, in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology. 2012; Atlanta, GA (abstr 793).
22. Herbst RS, Gordon MS, Fine GD, et al. A study of MPDL3280A, an engineered PDL1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl; abstr 3000).
23. Soria JC, Cruz C, Bahleda R, et al. Clinical activity, safety and biomarkers of PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: additional analyses from a clinical study of the engineered antibody MPDL3280A (anti-PDL1). European Cancer Congress. 2013; Amsterdam (abstr 3408).
24. Hamid O, Sosman JA, Lawrence DP, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl; abstr 9010).
25. Garon EB, Balmanoukian A, Hamid O, et al. Preclinical safety and activity of MK- 3475 monotherapy for the treatment of previously treated patients with non-small cell lung cancer. 15th World Conference on Lung Cancer. 2013; Sydney, Australia (abstr MO18.02).
26. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2455.