Onkološki Inštitut
Institute of Oncology
Ljubljana

KATEDRA
ZA
ONKOLOGIJO

Slovensko
Zdravniško
Društvo

NOVOSTI V IMUNOTERAPIJI -2022-

Strokovno srečanje
NOVOSTI V IMUNOTERAPIJI -2022-
Zbornik prispevkov

Strokovni odbor:
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Organizacijski odbor:
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Urednik zbornika:
Marko Boc, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Recenzija:
doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.

Organizator:
Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Katedra za onkologijo

Izdajatelj (založnik):
Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Katedra za onkologijo

Kraj in leto izida: Ljubljana, 2023

Zborniki šol in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh OI: www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) so pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 139878403
ISBN 978-961-7029-59-8 (Onkološki inštitut, PDF)

Program srečanja

Sreda, 14.12.2022

11.10 – 11.30 Satelitno predavanje

Moderator: prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

11.30 – 12.00 Imunoterapija v onkologiji v letu 2022 – premik v zgodnje stadije
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

12.0 – 12.30 Novosti na področju imunoterapije kožnih rakov
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

12.30 – 13.00 Novosti na področju imunoterapije rakov glave in vratu
doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr.med.

13.00 – 13.15 Odmor

13.15 – 13.45 Novosti na področju imunoterapije pljučnih rakov
mag Mojca Unk, dr.med.

13.45 – 14.15 Novosti na področju imunoterapije raka dojk
dr. Simona Borštnar, dr.med.

14.15 – 14.45 Novosti na področju imunoterapije rakov spodnjih prebavil
Marko Boc, dr.med.

14.45 – 15.15 Novosti na področju imunoterapije rakov zgornjih prebavil
doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.

Četrtek, 15.12.2022

Moderator: doc. dr. Erika Matos, dr.med., doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

09.00 – 09.30 Prognostični in prediktivni markerji v imunoonkologiji
izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.

09.30 – 10.00 Novosti na področju imunoterapije drugih rakov
doc. dr. Erika Matos, dr. med.

10.00 – 10.30 Odmor

10.30 – 10.45 Mikrobiom in imunoterapija
doc. dr. Martina Rebrešek, dr.med.

10.45 – 11.15 Imunsko pogojeni neželjeni učinki
Nežka Hribernik, dr.med.

11.15 – 11.45 Prekinitev zdravljenja in re-indukcija imunoterapije
dr. Rok Devjak, dr.med.

11.45 – 12.15 Pseudo-progres: terapevtska zagata v imunoterapiji
Nina Boc, dr.med.

12.15 – 12.30 Zaključki

AVTORJI:
(po abecednem vrstnem redu)

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr.med., specialistka internistične onkologije

doc. dr. Erika Matos, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Kaja Cankar, dr.med., specializantka internistične onkologije

Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

mag. Mojca Unk, dr.med., specialistka internistične onkologije

Nežka Hribernik, dr.med., specialistka internistične onkologije

Nina Boc, dr.med., specialistka radiologije

asist. dr. Rok Devjak, dr.med., specialist internistične onkologije

dr. Simona Borštnar, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije

Tadeja Skok, dr.med., specializantka radiologije

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije

KAZALO

Ocvirk J.:
Imunoterapija v onkologiji v letu 2022-premik v zgodnje stadije 6

Ocvirk J.:
Novosti na področju imunoterapije kožnih rakov 10

Grašič Kuhar C.:
Novosti na področju imunoterapije rakov glave in vratu 14

Unk M.:
Novosti na področju imunoterapije pljučnih rakov 17

Borštnar S.:
Novosti na področju imunoterapije rada dojk 21

Boc M.:
Novosti na področju imunoterapije rakov spodnjih prebavil 25

Mesti T.:
Novosti na področju imunoterapije rakov zgornjih prebavil 28

Matos E.:
Novosti na področju imunoterapije drugih rakov 31

Reberšek M.:
Mikrobiom in imunoterapija 35

Hribernik N.:
Imunsko pogojeni neželjeni učinki 38

Boc N., Skok T.:
Pseudo-progres: terapevtska zagata v imunoterapiji 41

Devjak R.:
Prekinitev zdravljenja in re-indukcija imunoterapije 43

Imunoterapija v onkologiji v letu 2022 – premik v zgodnje stadije
Immunotherapy in oncology in 2022 - moving to early stages

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.[1,2,3]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
[3]Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

Povzetek

Od prihoda zaviralcev imunih nadzornih točk (ZIKT) do sedaj se je precej zdravljenje napredovalih vrst raka močno spremenilo in razširilo. Rezultati raziskav predstavljenih v letošnjem letu poleg velikega števila opravljenih pri napredovalih oblikah raka, kažejo očiten in prepričljiv premik v sistemskem zdravljenju zgodnjih stadijev raka torej v adjuvantnem in neoadjuvantnem zdravljenju. Ker bodo v ostalih prispevkih nadrobno opisani rezultati po posameznih vrstah raka v vseh stadijih, naj omenim le nekaj rezultatov raziskav, ki vodijo zdravljeje z ZIKT v zgodnje stadije solidnih rakov.

Ključne besede: zaviralci imunih kontrolnih točk, premik zdravljenja z zaviralci imunih kontrolnih točk v zgodnje stadije, adjuvantno zdravljenje, neoadjuvantno zdravljenje

Abstract

Since the advent of immune checkpoint inhibitors (ICCs) until now, the treatment of advanced cancers has greatly changed and expanded. The results of the research presented this year, in addition to the large number carried out in advanced forms of cancer, show an obvious and convincing shift in the systemic treatment of early stages of cancer, i.e. in adjuvant and neoadjuvant treatment. Since the results for each type of cancer in all stages will be described in detail in the other contributions, let me mention only a few research results that lead to treatment with ICCs in the early stages of solid cancers.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, shift of treatment with immune checkpoint inhibitors to early stages, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment

1. Uvod

Imunoterapija, predvsem v obliki zaviralcev imunih nadzornih točk (ZIKT), je bila prelomnica pri zdravljenju solidnih rakov. Pri bolnikih s solidnimi raki kot je maligni melanom, ki je imel izredno slabo prognozo in preživetje manj kot eno leto, smo ob tovrstni terapiji dosegli dolgotrajne odgovore in preživetja več kot tri leta. Na žalost se vsi solidni tumorji niso izkazali za tako imunogene in odzivne na imunoterapijo kot maligni melanom in ostali kožni raki. Izkazalo se je, da je pri večini solidnih tumorjev visoka imunogenost dokaj redka, izjema so le podkupnine bolnikov, ki imajo solidne tumorje z mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI), z visokim deležem tumorskih mutacij (TMB) ali z visoko izraženostjo PDL-1. Solidni tumorji teh podskupin so občutljivi na imunoterapijo in pri teh lahko dosežemo dolgotrajne odgovore. Od prihoda zaviralcev imunih nadzornih točk do sedaj smo bili priča številnim pozitivnim raziskavam na področju zdravljenja različnih vrst razsejanega raka vendar rezultati letošnjih študij kažejo očiten in prepričljiv premik v sistemsko zdravljene zgodnjih stadijev raka oz v adjuvantno in neoadjuvantno zdravljenje.

2. Neoadjuvantno zdravljenje z zaviralci imunih nadzornih točk

Študija faze 3, *SWOG S1801*, je pri bolnikih z melanomom z resektabilno boleznijo stadija IIIB oz IV, pokazala da je pri tovrstni skupini bolnikov pri kateri je že adjuvantno zdravljenje z ZIKT standard zdravljenja, še boljše, če pred resekcijo bolnik prestane celotno totalno neoadjuvantno zdravljenje, kar pomeni da so bolniki najprej bili zdravljeni s pembrolizumabom in nato operirani, potem pa še nadaljevali standardno enoletno adjuvantno zdravljenje s pembrolizumabom. Dvoletna ocena je pokazala, da jih je 72% bolnikov zdravljenih z neaoadjuvantno terapijo bilo brez dogodka (ponovitev ali progres bolezni),medtem ko jih je v skupini zdravljeni le z adjuvantnim pembrolizumabom bilo le 49%.

Podobne rezultate je pokazala študija faze 3, *Keynote 522* na področju *trojno negativnega raka dojk*. Namreč, bolnice z zgodnjim trojno negativnim rakom dojke (T1c N1-2 ali T2-4 N0-2), so dobivali poleg standardnega dvojčka kemoterapije (KT) bodisi karboplatin in paklitaksel ali antraciklin in ciklofosfamid še ZIKT (pembrolizumab) neoadjuvantno, nato po operaciji nadaljevali še pol leta z adjuvantnim zdravljenjem s pembrolizumabom napram skupini, ki je prejemala bodisi eno ali drugo standardno sistemsko kemoterapijo predoperativno in po operaciji nadaljevala s spremljanjem. Ob 36 mesecih jih je bilo 84,5% bolnic zdravljenih s totalno neoadjuvantno terapijo z ZIKT brez dogodka (ponovitev ali razsoj), v skupini brez ZIKT pa 76,8%. Analiza podskupin je pokazala da je dobrobit oz da so brez dogodka predvsem tistie bolnice, ki ne odgovorijo popolno na kakršnokoli izbrano predoperativno zdravljenje (brez pCR 67,4% KT z ZIKT vs 56,8% brez ZIKT). Pri bolnicah s popolnim patološkim odgovorom (pCR) je bila učinkovitost zdravljenja, ne glede na izbiro vrste zdravljenja, podobna (94,4% kombinacija KT z ICI oz 92,5% skupina brez ZIKT).

3. Adjuvantno zdravljenje z zaviralci imunih nadzornih točk

Raziskava *IMpower010* odpira vrata adjuvantnemu zdravljenju z Atezolizumabom pri nedrobnoceličnem raku pljuč zgodnjih stadijev IB-IIIA. Bolniki so bili zdarvljenni z lobektomijo, kateri je sledilo dopolnilno zdarvljenej s kemoterapijo (Cisplatin + pemetreksed, gemcitabin, docetaxel ali vinorelbin) natp pa še atezolizumab ali placebo, glede na to, v katero skupino so bili bolniki randomizirani. Trend preživetja v korist atezolizumaba je bil opažen pri populaciji PD-L1 TC ≥1 % stadija II-IIIA (OS HR, 0,71 [95 % IZ: 0,49, 1,03]) v času prve vnaprej določene analize IA OS. V subpopulaciji PD-L1 TC ≥50 % stadija II-IIIA so opazili klinično pomemben trend preživetja v korist atezolizumaba (OS HR, 0,43 [95 % IZ: 0,24, 0,78]). Koristnega preživetja v korist atezolizumaba niso opazili pri vseh randomiziranih populacijah stadija II-IIIA ali ITT. Po dodatnih 13 mesecih spremljanja ostaja varnostni profil na splošno nespremenjen, brez novih ali nepričakovanih varnostnih signalov in je skladen z znanim varnostnim profilom atezolizumaba. Ti podatki podpirajo prej poročani pozitivni profil koristi in tveganja adjuvanta atezolizumaba pri PD-L1+ reseciranem NSCLC. Raziskava IMpower010 se bo nadaljevala do končne analize DFS z nadaljnjim spremljanjem in analizami OS.

V stadiju IIB in IIC melanoma imunoterapija tako s pembrolizumabom kot nivolumabom statistično značilno izboljša čas do pojava oddaljenih zasevkov oziroma preživetja brez ponovitve, kar so prinesli rezultati raziskav *KEYNOTE 716 in CheckMate 76K*. Nivolumab kot adjuvantno zdravljenje bolnikov s popolnoma reseciranim melanomom stadijae IIB ali IIC v primerjavi s placebo je povzročil 58-odstotno zmanjšanje tveganja smrti ali ponovitve bolezni v primerjavi s placebom (HR, 0,42; 95-% IZ, 0,30-0,59; P <,0001). 12-mesečne stopnje RFS so bile 89 % (95 % IZ, 86 %–92 %) pri tistih, ki so prejemali nivolumab, in 79 % (95 % IZ, 74 %–84 %) med tistimi, ki so prejemali placebo. Korist nivolumaba pri RFS so opazili pri vnaprej določenih podskupinah bolnikov, pri čemer se je stanje bolnikov izboljšalo ne glede na stopnjo bolezni in kategorijo T. 12-mesečna stopnja RFS v skupini stopnje IIB je bila 93 % pri nivolumabu v primerjavi s 84 % pri placebu. V skupini stopnje IIC je nivolumab povzročil stopnjo RFS 84 % v primerjavi s 72 % pri placebu. KEYNOTE 716 -v tej dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji 3. faze, ki je vključevala bolnike z reseciranim melanom stadiaj IIB ali IIC (TNM stopnja T3b ali T4 z negativno biopsijo kontrolne bezgavke), ki so bili zdravljeni s pembrolizumabom ali placebom je bil primarni opazovani dogodek preživetje brez ponovitve po oceni raziskovalca. Vključenih je bilo 976 naključno razporejenih bolnikov v skupino zdravljenih s pembrolizumabom ali s placebom. Pri 72 (15 %) bolnikih v skupini s pembrolizumabom in pri 115 (24 %) v skupini s placebom se je bolezen ponovila ali pa so umrli (HR 0,61 [95 % IZ 0,45–0,82]). Mediana preživetja brez ponovitve ni bila dosežena v nobeni skupini na nobeni časovni točki ocenjevanja. Pembrolizumab kot adjuvantno zdravljenje do približno 1 leta za melanom stadija IIB ali IIC povzročil znatno zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni ali smrti v primerjavi s placebom, z obvladljivim varnostnim profilom.

Raziskava faze 3, *Keynote 564* je pokazala dobrobit enoletnega dopolnilnega zdravljenja s pembrolizumabom pri *raku ledvic* po nefrektomiji. Brez odaljenih zasevkov (DMFS) oz brez dogodkov (EFS) je bilo skupini zdravljeni s pembrolizumabom po 24 mesecih 80% bolnikov, v kontrolni skupini, po nefrektomiji pa 69,9%.

Raziskava *ADMEC-O* je prva, ki je preskušala, učinkovitost in varnostvarnost adjuvantnega zdravljenja z imunoterapijo pri bolnikih s popolnoma reseciranim *rakom Merklovih celic* (MCC), v primerjavi s sledenjem. Primarni končni cilj je bil DFS, sekundarna končna cilja pa celotno preživetje (OS) in neželeni dogodki (AE). Vključenih je bilo 179 bolnikov (NIVO, n=118; opazovanje, n=61) iz 20 centrov (populacija ITT; 62 % moških, 68 % ≥65 let, 67 % stadij III/IV), z osnovnimi značilnostmi, ki so bile dobro uravnotežene na obeh rokah. Pri tej vmesni analizi z mediano spremljanja 24,3 meseca (IQR 19,2–33,4) so vsi bolniki končali zdravljenje. Stopnje DFS pri 12 in 24 mesecih so bile naklonjene NIVO s 87,9 % proti 78,5 % oziroma 86,9 % proti 74,3 %. Srednji OS še ni bil dosežen. Zdravljenje so bolniki dobro prenašali, pri 41 % bolnikov z NIVO in 31 % bolnikov v opazovani skupini so se pojavili neželeni učinki stopnje 3/4; le 5 % zdravljenj je bilo prekinjeno zaradi neželenih dogodkov. O smrtnih primerih, povezanih z zdravljenjem, niso poročali.

Raziskava *Checkmate 577* je odprla vrata adjuvantnem zdravljenju s PD1 zaviralcem nivolumabom pri bolnikih s ploščatoceličnim (PČ) rakom ali adenokarcinomom (AC) *požiralnika in gastroezofagealnega prehoda*, ki so bili predoperativno zdravljenji s klasično radiokemoterapijo, nato zdravljeni z resekcijo v zdravo, vendar s patohistološkim vitalnim ostankom (≥ ypT1 ali ≥ ypN1). Globalna, multicentrična, randomizirana raziskava faze 3, je dokazala prepričljivo dobrobit enoletnega adjuvantnega zdravljenja z imunoterapijo, saj je takšno zdravljenje zmanjšalo riziko za smrt za 33% in podvojilo mediani čas brez bolezni (DFS), ne glede na tip raka. Mediani DFS v skupinah brez nivolumaba je bil 11,0 mesecev za bolnike s PČ in 11,1 mesecev za bolnike z AC, medtem koje bil znatno večji v skupinah z adjuvantnim zdravljenjem : 29,7 mesecev za bolnike s PČ in 19,4 mesecev za bolnike z AC.

4. Zaključek

Neoadjuvantna imunoterapija ima več prednosti pred adjuvantno imunoterapijo, vključno z zmožnostjo ustvarjanja imunskega odziva proti širšemu repertoarju antigenov, nižjimi stroški zaradi manjšega števila odmerkov zdravil za zdravljenje ter zmožnostjo preučevanja in razumevanja mehanizmov delovanja ter razvoja biomarkerjev. Čeprav so strategije neoadjuvantne imunoterapije doslej poročale o obetavnih rezultatih, še vedno obstaja več izzivov, vključno z določanjem optimalnega števila in razporeda odmerkov, monoterapijo v primerjavi s kombinirano terapijo, zgodnjim odkrivanjem bolnikov, ki se ne odzovejo, in odložitvijo potencialno kurativne operacije (do 15 % bolnikov ni bilo operiranih v preskušanjih neoadjuvantne imunoterapije). Trenutno več kot 270 kliničnih preskušanj ocenjuje neoadjuvantno imunoterapijo, kar odraža vse večje zanimanje za ta pristop k zdravljenju.

Literatura

- Patel S, Othus M, Prieto V, Lowe M, Buchbinder E, Chen Y et al. Neoadjvuant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). Annals of Oncology 2022. Volume 33, Supplement 7, Page S1408, ISSN 0923-7534. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.039.
- Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al., KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651.
- Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
- Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V et al. KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1.
- Bristol Myers Squibb presents data from CheckMate -76k showing Opdivo (nivolumab) reduced the risk of recurrence or death by 58% versus placebo in patients with completely resected stage IIB or IIC melanoma. News release. Bristol Myers Squibb. October 19, 2022. Accessed October 21, 2022. https://bit.ly/3VKfLMH

- Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. KEYNOTE-564 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Sep;23(9):1133-1144. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00487-9.
- Becker JC, Ugure S, Leiter-Stoppke U, Meier F, Gutzmer R, Haferkamp S et al, Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (MCC): Disease-free survival (DFS) results from ADMEC-O, a randomized, open-label phase II trial. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S356-S409. 10.1016/annonc/annonc1059
- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al.; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125.
- Benitez JC, Remon J, Besse B. Current Panorama and Challenges for Neoadjuvant Cancer Immunotherapy. Clin Cancer Res. 2020 Oct 1;26(19):5068-5077. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3255.

Novosti na področju imunoterapije kožnih rakov
News in immunotherapy of skin cancer

prof .dr. Janja Ocvirk, dr.med. [1,2,3]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
[2]Fakulteta za vede o zdravje, Univerza na Primorskem, Livade 6, 6310 Izola
[3]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Karcinom merklovih celic (MCC) je redek, imunogen, pa tudi agresiven kožni rak. Tudi po popolni resekciji in obsevanju so stopnje ponovitve visoke. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI) PD-1/PD-L1 so pokazali klinično korist pri lokalno napredovalem in metastatskem MCC. Novost v letu 2022 je učinkovitost nivolumaba v adjuvantnem zdravljenju. Monoterapija z avelumabom pa je pri bolnikih z metastatskim MCC, vodila v pomembno podaljšanje OS kar nadalje podpira vlogo avelumaba v zdravljenju bolnikov z napredovalim MCC.
Neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom je bilo povezano s patološkim popolnim odzivom pri visokem odstotku bolnikov z resektabilnim kožnim skvamoznoceličnim karcinomom.
Tudi pri melanomu se je adjuvantno zdravljenje z imunoterapijo izkazalo za zelo učinkovito. Z uporabo pembrolizumaba v neoadjuvantnem zdarvljenju izboljšmo EFS v primerjavi z adjuvantnim zdravljenjem z istim zdravilom pri resektabilnem melanomu z visokim tveganjem. Torej samo zamenjava dela zaporedja zdravljenja, lahko izboljša izhode. Neoadjuvantno zdravljenje melanoma resektabilnega stadija IIIB in IV naj bi postalo nov standard. V stadiju IIB in IIC melanoma pa imunoterapija tako s pembrolizumabom kot nivolumabom statistično značilno izboljša čas do pojava oddaljenih zasevkov oziroma preživetja brez ponovitve, kar so prinesli rezultati raziskav KEYNOTE 716 in CheckMate 76K.

Ključne besede: kožni raki, melanoma, imunoterapija, ploščatocelični karcinom kože, karcinom merklovih celic

Abstract

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare, immunogenic, but also aggressive skin cancer. Even after complete resection and radiation, recurrence rates are high. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown clinical benefit in locally advanced and metastatic MCC. New in 2022 is the effectiveness of nivolumab in adjuvant treatment. Monotherapy with avelumab in patients with metastatic MCC led to a significant prolongation of OS, which further supports the role of avelumab in the treatment of patients with advanced MCC.
Neoadjuvant treatment with cemiplimab was associated with a pathologic complete response in a high percentage of patients with resectable cutaneous squamous cell carcinoma.
Even in melanoma, adjuvant treatment with immunotherapy has proven to be very effective.). Using pembrolizumab in neoadjuvant therapy improves EFS compared with adjuvant treatment with the same agent in high-risk resectable melanoma. So just changing part of the treatment sequence can improve outcomes. Neoadjuvant treatment of resectable stage IIIB and IV melanoma should become the new standard. In stage IIB and IIC melanoma, immunotherapy with both pembrolizumab and nivolumab statistically significantly improves the time to the appearance of distant metastases or survival without recurrence, which was the result of the KEYNOTE 716 and CheckMate 76K studies.

Keywords: skin cancers, melanoma, immunotherapy, squamous cell carcinoma of the skin. Merkel cell carcinoma

1. Uvod

V prispevku predstavimo raziskave z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), ki so potekale na področju zdravljenja zgodnjega raka, radikalnega zdravljenja in ponovljenega/metastatskega raka kože. Predstavljene bodo tudi raziskave z ZIKT na področju karcinoma nosnega žrela.

2. Novosti na področju zdravljenja raka Merklovih celic

MCC je redek, imunogen, a agresiven kožni rak. Tudi po popolni resekciji in obsevanju so stopnje ponovitve visoke. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI) PD-1/PD-L1 so pokazali klinično korist pri lokalno napredovalem in metastatske MCC. Raziskava *ADMEC-O* je prva, ki je preskušala, učinkovitost in varnostvarnost adjuvantnga zdravljenje z imunoterapijo pri bolnikih s popolnoma reseciranim MCC, v primerjavi s sledenjem. Primarni končni cilj je bil DFS, sekundarna končna cilja pa celotno preživetje (OS) in neželeni dogodki (AE). Od 03/2017 do 08/2020 je bilo vključenih 179 bolnikov (NIVO, n=118; opazovanje, n=61) iz 20 centrov (populacija ITT; 62 % moških, 68 % ≥65 let, 67 % stadij III/IV), z osnovnimi značilnostmi, ki so bile dobro uravnotežene na obeh rokah. Pri tej vmesni analizi z mediano spremljanja 24,3 meseca (IQR 19,2–33,4) so vsi bolniki končali zdravljenje. Stopnje DFS pri 12 in 24 mesecih so bile naklonjene NIVO s 87,9 % proti 78,5 % oziroma 86,9 % proti 74,3 %. Srednji OS še ni bil dosežen. Zdravljenje so bolniki dobro prenašali, pri 41 % bolnikov z NIVO in 31 % bolnikov v opazovani skupini so se pojavili neželeni učinki stopnje 3/4; le 5 % zdravljenj je bilo prekinjeno zaradi neželenih dogodkov. O smrtnih primerih, povezanih z zdravljenjem, niso poročali.
Letos so poročali tudi o rezultatih 5 spremlajnja bolnikov z napredovalim Merklovim karcinom zdravljenimi z avelumabom – raziskava *JAVELIN Merkel 200*. Mediana preživetja je bila 12,6 meseca [95-odstotni interval zaupanja (CI) 7,5-17,1 meseca], s 5-letno stopnjo preživetja 26 % (95-odstotni IZ 17 % do 36 %). Pri bolnikih s tumorji PD-L1 + v primerjavi s tumorji PD-L1 je bila mediana OS 12,9 meseca (95 % IZ 8,7–29,6 meseca) v primerjavi s 7,3 meseci (95 % IZ 3,4–14,0 meseca), 5-letna stopnja OS je bila 28 % (95 % IZ 17 % do 40 %) v primerjavi z 19 % (95 % IZ 5 % do 40 %) (HR 0,67; 95 % IZ 0,36–1,25). Monoterapija z avelumabom je pri bolnikih z mMCC, pri katerih je bolezen napredovala po kemoterapiji, vodila v pomembno podaljšanje OS. Ti rezultati nadalje podpirajo vlogo avelumaba kot standardardnega zdarvljenja bolnikov z napredovalim MCC.

3. Novosti na področju zdravljenja ploščatoceličnega kožnega raka

Večina bolnikov s kožnim ploščatoceličnim karcinomom ima zgodnjoobliko bolezni, ki jo je mogoče uspešno zdraviti že samo s kirurškim posegom. Majhen odstotek bolnikov ima lokoregionalno napredovalo bolezen ali bolezen z neugodnimi histopatološkimi značilnostmi, ki jo je mogoče zdraviti z adjuvantno radioterapijo in tudi sistemsko terapijo po sami operaciji. So pa operativni posegi pri napredovali obliki bolezni večkrat mutilantni in obsežni. Opravili so multicenrrično nerandomizirano raziskavo faze 2 za oceno cemiplimaba kot neoadjuvantne terapije pri bolnikih z resektabilnim kožnim ploščatoceličnim karcinomom stadija II, III ali IV (M0). Bolniki so prejeli cemiplimab v odmerku 350 mg vsake 3 tedne do štiri odmerke pred operacijo z namenom zdravljenja. Primarni cilj je bil patološki popoln odziv (odsotnost preživetja sposobnih tumorskih celic v kirurškem vzorcu) pri neodvisnem pregledu v centralnem laboratoriju z ničelno hipotezo, da bi patološki popoln odziv opazili pri 25 % bolnikov. Ključni sekundarni končnie cilji so bili: patološki večji odziv (prisotnost živih tumorskih celic, ki predstavljajo ≤10 % kirurškega vzorca) pri neodvisnem pregledu, patološki popolni odziv in patološki večji odziv po oceni raziskovalca v lokalnem laboratoriju, objektiven odziv glede na CT in neželeni dogodki. Skupno je bilo vključenih 79 bolnikov, ki so prejemali neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom. Pri neodvisnem pregledu so opazili patološki popolni odziv pri 40 bolnikih (51 %; 95 % interval zaupanja [CI], 39 do 62) in patološki večji odziv pri 10 bolnikih (13 %; 95 % IZ, 6 do 22). Ti rezultati so bili skladni s patološkimi odzivi, določenimi po oceni raziskovalca. Objektiven odziv na slikanje so opazili pri 54 bolnikih (68 %; 95 % IZ, 57 do 78). Neželene dogodke katere koli stopnje, ki so se pojavili med obdobjem študije, ne glede na to, ali so bili pripisani zdravljenju v študiji, so opazili pri 69 bolnikih (87 %). Neželene učinke stopnje 3 ali višje, ki so se pojavili v obdobju študije, so opazili pri 14 bolnikih (18 %). Neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom je bilo povezano s patološkim popolnim odzivom pri visokem odstotku bolnikov z resektabilnim kožnim skvamoznoceličnim karcinomom.

4. Novosti na področju zdravljenja malignega melanoma

Tudi pri melanoma se je adjuvantno zdravljenje z imunoterapijo izkazalo za zelo učinkovito. Adjuvantno zdravljenje trenutno velja za reseciran melanom stadija IIB-III in izbrane bolnike z reseciranim melanomom

stadija IV. Adjuvantno zdravljenje za melanom je anti-PD-1 ali tarčna terapija v prisotnosti mutacije BRAF. Neoadjuvantna terapija z anti-PD-1 terapijo naj bi ustvarila močnejši imunski odziv z aktivacijo rezidenčnih limfocitov, ki infiltrirajo tumor, proti in vivo tumorskim antigenom, vendar pa je to bilo potrebno potrditi tudi v prospektivnem randomiziranem preskušanju, za kar je poskrbela raziskava SWOG S1801. *SWOG S1801* je randomizirana študija II. faze adjuvantnega zdarvljenja v primerjavi z neoadjuvantnim zdarvljenjem s pembrolizumabom (PEM, NCT03698019). Bolniki s histološko potrjenimi, merljivimi, klinično zaznavnimi in resektabilnimi kožnimi, akralnimi in mukoznimi melanomi stadija IIIB-IV brez metastaz v možganih so bili randomizirani 1:1 na adjuavntno zdarvljenj (predhodna operacija, ki ji je sledilo 18 odmerkov PEM 200 mg IV q3w) ali neoadjuvantno zdravljenje (3 odmerki predoperativnega PEM, operacije in 15 odmerkov adjuvantnega PEM q3w). Po operaciji je bila dovoljena tudi radioterapija. Primarni končni cilj je bilo preživetje brez dogodkov (EFS), merjeno od datuma randomizacije do datuma prvega dogodka. Skupaj je bilo vključenih 313 bolnikov. Pri medianem spremljanju 14,7 meseca je bil EFS bistveno višji pri neoadjuvantnem zdravljenju (NAT) v primerjavi z adjuvantnim (AT) (enostranski log-rank p=0,0015, Cox HR 0,59, 95-odstotni interval zaupanja (CI) 0,40–0,86). Pri 36 opaženih smrtih (NAT=14, AT=22) je bilo HR celokupnega preživetja 0,63 (95 % IZ 0,32–1,24, enostranski p=0,091). Korist neoadjuvantnega zdravljenja pred adjuvantnim je bila dosledna glede na starost, spol, status zmogljivosti, stadij, LDH, razjede in status BRAF. Enak delež bolnikov je z operacijo prešel na adjuvantno zdravljenje s pembrolizumabom v obeh rokah. Stopnje neželenih učinkov, pripisanih pembrolizumabu ali operaciji, so bile podobne v obeh rokah. V skupini z neoadjuvantnim zdarvljenjem je bilo pri lokalnem pregledu ugotovljeno, da ima 28 od 132 bolnikov (21 %) s predloženimi poročili o patologiji popoln patološki odziv (0 % preživetnega tumorja). Z uporabo pembrolizumaba v neoadjuvantnem zdarvljenju izboljšmo EFS v primerjavi z adjuvantnim zdravljenjem z istim zdravilom pri resektabilnem melanomu z visokim tveganjem. Torej samo zamenjava dela zaporedja zdravljenja, lahko izboljša izhode. Neoadjuvantno zdravljenje melanoma resektabilnega stadija IIIB in IV naj bi postalo nov standard.

V stadiju IIB in IIC melanoma pa imunoterapija tako s pembrolizumabom kot nivolumabom statistično značilno izboljša čas do pojava oddaljenih zasevkov oziroma preživetja brez ponovitve, kar so prinesli rezultati raziskav KEYNOTE 716 in *CheckMate 76K*. Nivolumab kot adjuvantno zdravljenje bolnikov s popolnoma reseciranim melanomom stadijae IIB ali IIC v primerjavi s placebo je povzročil 58-odstotno zmanjšanje tveganja smrti ali ponovitve bolezni v primerjavi s placebom (HR, 0,42; 95-% IZ, 0,30-0,59; P <,0001). 12-mesečne stopnje RFS so bile 89 % (95 % IZ, 86 %–92 %) pri tistih, ki so prejemali nivolumab, in 79 % (95 % IZ, 74 %–84 %) med tistimi, ki so prejemali placebo. Korist nivolumaba pri RFS so opazili pri vnaprej določenih podskupinah bolnikov, pri čemer se je stanje bolnikov izboljšalo ne glede na stopnjo bolezni in kategorijo T. 12-mesečna stopnja RFS v skupini stopnje IIB je bila 93 % pri nivolumabu v primerjavi s 84 % pri placebu. V skupini stopnje IIC je nivolumab povzročil stopnjo RFS 84 % v primerjavi s 72 % pri placebu.

KEYNOTE 716 -V tej dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji 3. faze, ki je vključevala bolnike s popolnoma reseciran melanom stopnje IIB ali IIC (TNM stopnja T3b ali T4 z negativno biopsijo kontrolne bezgavke), ki so bili zdravljeni s pembrolizumabom ali placebo je bil primarni opazovani dogodek preživetje brez ponovitve po oceni raziskovalca. Vključenih je bilo 976 naključno razporejenih bolnikov v skupino zdravljenih s pembrolizumabom ali placebo. Pri 72 (15 %) bolnikih v skupini s pembrolizumabom in pri 115 (24 %) v skupini s placebom se je bolezen prvič ponovila ali so umrli (HR 0,61 [95 % IZ 0,45–0,82]). Mediana preživetja brez ponovitve ni bila dosežena v nobeni skupini na nobeni časovni točki ocenjevanja. Pembrolizumab kot adjuvantno zdravljenje do približno 1 leta za melanom stopnje IIB ali IIC povzročil znatno zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni ali smrti v primerjavi s placebom, z obvladljivo varnostjo profil.

5. Zaključek

Karcinom merklovih celic (MCC) je redek, imunogen, pa tudi agresiven kožni rak. Tudi po popolni resekciji in obsevanju so stopnje ponovitve visoke. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI) PD-1/PD-L1 so pokazali klinično korist pri lokalno napredovalem in metastatskem MCC. Novost v letu 2022 je učinkovitost nivolumaba v adjuvantnem zdravljenju. Monoterapija z avelumabom pa je pri bolnikih z

metastatskim MCC, vodila v pomembno podaljšanje OS kar nadalje podpira vlogo avelumaba v zdravljenju bolnikov z napredovalim MCC.
Neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom je bilo povezano s patološkim popolnim odzivom pri visokem odstotku bolnikov z resektabilnim kožnim skvamoznoceličnim karcinomom.
Tudi pri melanoma se je adjuvantno zdravljenje z imunoterapijo izkazalo za zelo učinkovito. Z uporabo pembrolizumaba v neoadjuvantnem zdarvljenju izboljšmo EFS v primerjavi z adjuvantnim zdravljenjem z istim zdravilom pri resektabilnem melanomu z visokim tveganjem. Torej samo zamenjava dela zaporedja zdravljenja, lahko izboljša izhode. Neoadjuvantno zdravljenje melanoma resektabilnega stadija IIIB in IV naj bi postalo nov standard. V stadiju IIB in IIC melanoma pa imunoterapija tako s pembrolizumabom kot nivolumabom statistično značilno izboljša čas do pojava oddaljenih zasevkov oziroma preživetja brez ponovitve, kar so prinesli rezultati raziskav KEYNOTE 716 in CheckMate 76K.

Literatura

- Becker JC, Ugure S, Leiter-Stoppke U, Meier F, Gutzmer R, Haferkamp S et al, Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (MCC): Disease-free survival (DFS) results from ADMEC-O, a randomized, open-label phase II trial. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S356-S409. 10.1016/annonc/annonc1059
- D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. ESMO Open. 2021 Dec;6(6):100290. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100290
- D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. J Immunother Cancer. 2020 May;8(1):e000674. doi: 10.1136/jitc-2020-000674.
- Gross N, Miller DM, Khushanlani N, Divi V, Ruiz ES, Lipson EJ et al. Neoadjuvant cemiplimab in patients (pts) with stage II–IV (M0) cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Primary analysis of a phase II. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S356-S409. 10.1016/annonc/annonc1059
- Patel S, Othus M, Prieto V, Lowe M, Buchbinder E, Chen Y et al. Neoadjvuant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). Annals of Oncology 2022. Volume 33, Supplement 7, Page S1408, ISSN 0923-7534. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.039.
- Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V et al. KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1.
- Bristol Myers Squibb presents data from CheckMate -76k showing Opdivo (nivolumab) reduced the risk of recurrence or death by 58% versus placebo in patients with completely resected stage IIB or IIC melanoma. News release. Bristol Myers Squibb. October 19, 2022. Accessed October 21, 2022. https://bit.ly/3VKfLMH

Novosti v imunoterapiji s področja raka glave in vratu
Novelties in immunotherapy in the field of head and neck cancer

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.[1,2]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta v Ljubljani, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljanan

Povzetek

Imunoterapija si je doslej utrla pot v zdravljenje raka glave in vratu le pri ponovljeni ali metastatski bolezni. Letos so bili objavljeni rezultati kakovosti življenja raziskave KEYNOTE 048. Med študijskimi rokami pembrolizumab + kemoterapija napram cetuksimab+kemoterapija in pembrolizumab napram cetuksimab+kemoterapija ni bilo klinično pomembne razlike niti v globalni kakovosti življenja, niti v posameznih modulih funkcioniranja ali simptomih. Raziskava faze III, KEYNOTE 412, ki je preučevala dodatek pembrolizumaba k standardnemu zdravljenju s kemoradioterapijo z visokodoznim cisplatinom in nato vzdrževalno zdravljenje s pembrolizumabom do skupno enega leta, ni dosegla primarnega cilja, ki je bil podaljšanje preživetja brez dogodka. Pri ponovljenem/metastatskem raku nosnega žrela imamo na voljo tri raziskave faze III, ki ob dodatku imunoterapije (camrelizumab, toripilamab oz. tislelizumab) k standardnemu zdravljenju, ki je gemcitabin+cisplatin, podaljšajo preživetje brez progresa za okrog 3 mesece.

Ključne besede: rak glave in vratu, pembolizumab, karcinom nosnega žrela, kakovost življenja

Abstract

Immunotherapy has so far paved the way for the treatment of head and neck cancer only in relapsed or metastatic disease. This year, the results of the quality of life of KEYNOTE 048 study were published. Among the study groups, pembrolizumab+chemotherapy against cetuximab+chemotherapy and pembrolizumab against cetuximab+chemotherapy showed no clinically significant difference in global quality of life, in individual modules of functioning or symptoms. Phase III, Keynote 412, which studied the addition of pembrolizumab to standard chemoradiotherapy with high-dose cisplatin and maintenance treatment with pembrolizumab thereafter up to one year in total, did not achieve the primary goal, which was to prolong event-free survival. In relapsed/metastatic nasopharyngeal cancer, we have now results of three phase III studies, which, with the addition of immunotherapy (Camrelizumab, Toripilamab or Tislizumab) to standard treatment (gemcitabine+cisplatin), prolong the progression-free survival for about 3 months.

Keywords: head and neck cancer, pembolizumabnasopharyngeal carcinoma, quality of life

1. Uvod

V prispevku predstavimo raziskave z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), ki so potekale na področju zdravljenja zgodnjega raka, radikalnega zdravljenja in ponovljenega/metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu. Predstavljene bodo tudi raziskave z ZIKT na področju karcinoma nosnega žrela.

2. Letošnje novosti

Randomizirana raziskava faze II, IMMUNEBOOST-HPV, je potekala pri bolnikih z karcinomom ustnega žrela, povezanimi z okužbo z visoko rizičnimi humanim papiloma virusni (HPV). Bolniki so bili v standardni roki zdravljeni s kemoradioterapijo s cisplatinom 100 mg/m2 na 3 tedne. Preizkušali so, ali zdravljenje s tremi aplikacijami nivolumaba (ZIKT) pred kemoradioterapijo vpliva na izvedbo kemoradioterapije. V eksperimentalni roki več kot 10% bolnikov ni uspelo prejeti kumulativne doze cisplatina >200 mg/m2, ki je bil primarni cilj študije. V prihodnosti bi bila smiselna raziskava, v kateri bi med kemoradioterapijo namesto tri tedenskih uporabili tedenske odmerke cisplatina.

V zadnjem letu je bila objavljena še ena v vrsti raziskav z imunoterapijo med radikalno kemoradioterapijo z vzdrževalno imunoterapijo. Na ESMO kongresu so bili predstavljeni rezultati randomizirane raziskave faze III, KEYNOTE 412, ki je preučevala dodatek pembrolizumaba (ZIKT) k standardnemu zdravljenju s kemoradioterapijo. V eksperimentalni roki so bolniki med radioterapijo poleg visokodoznega cisplatina vsake 3 tedne prejeli tudi pembrolizumab; slednjega so prejemali tudi po zaključku radioterapije do skupno enega leta (še 14 ciklov na 3 tedne). V raziskavi je sodelovalo 804 bolnikov, ki so si bili v osnovnih karakteristikah v obeh skupinah zelo podobni. Primarni cilj je bil, da bo v roki s pembrolizumabom daljše preživetje brez dogodka (angl. event-free survival). Statistični prag za superiornost zdravljenja s kombinacijo pembrolizumaboma proti standardnemu zdravljenju ni bil dosežen, tako da ostaja zlati standard zdravljenje s kemoradioterapijo s cisplatinom. Tudi preživetje brez progresa bolezni in celokupno preživetje se nista razlikovala, če je bil dodan pembrolizumab.

V okviru zdravljenja ponovljenega ali metastatskega raka glave in vratu je bila predstavljena analiza kakovosti življenja bolnikov v okviru raziskave KEYNOTE 048. Med študijskimi rokami pembrolizumab + kemoterapija napram cetuksimab+kemoterapija ni bilo klinično pomembne razlike niti v globalni kakovosti življenja, niti v posameznih modulih funkcioniranja ali simptomih. Prav tako ni bilo razlik med skupinama v času do poslabšanja bolečin in požiranja. Bolniki zdravljeni z monoterapijo s pembrolizumab so prav tako imeli enako kvaliteto življenja v zgoraj omenjenih modulih, kot skupina zdravljena s cetuksimabom in kemoterapijo. Pričakovali bi sicer, da bo kakovost življenja ob monoterapiji s pembrolizumabom boljša kot s kombinacijo kemoterapije in cetuksimaba.

Objavljena je bila podanaliza učinkovistosti zdravljenja v raziskavi KEYNOTE-048 glede stopnjo izraženosti PD-L1 (po metodi CPS (combined positive score) <1, 1-19 in >19) (4). S povečano ekspresijo PD-L1 je bila večja učinkovitost pembrolizumaba ali kemoterapije s pembrolizumabom. Analiza podskupin PD-L1 CPS < 1 je pokazala neučinkovitost pembrolizumaba, vendar je bilo v raziskavi majhno število takih bolnikov. Rezultati iz podskupine PD-L1 CPS 1-19 podpirajo prejšnje ugotovitve o koristih zdravljenja z monoterapijo s pembrolizumabom in kemoterapijo s pembrolizumabom pri bolnikih s tumorji PD-L1 CPS ≥ 1. Čeprav je izražanje PD-L1 informativno, je za HNSCC z nizkim izražanjem PD-L1 potrebno raziskovanje dodatnih napovednih biomarkerjev.

Zelo pomembni so tudi podatki o učinkovitosti ZIKT v prvem redu zdravljenja ponovljenega/metastatskega raka nosnega žrela. Sedanji standard zdravljenja je kombinacija kemoterapije gemcitabina in cisplatina. Sedaj so na voljo že rezultati treh randominiziranih raziskav faze III, ki so primerjali zgoraj omenjeno standardno zdravljenje z istim zdravljenjem v kombinaciji z ZIKT sočasno in vzdrževalno do progresa bolezni. V raziskavi CAPTAIN-1 so preučevali učinkovitost camrelizumaba, v raziskavi JUPITER-2 toripilamab, v raziskavi RATIONALE-309 pa tislelizumab. Vse tri učinkovine so statistično značilno podaljšale preživetje brez progresa bolezni, kar je pomenilo absolutno podaljšanje v razponu od 2,2 – 3,9 meseca. Rezultati celokupnega preživetja še niso znani.

Literatura

- Mirghani H, Even C, LARIVE A, PERE H, J. Fayette[5], L. Geoffrois[6] et al.653O - Neoadjuvant nivolumab (N) before chemoradiation (CRT) in high-risk HPV driven oropharynx cancer (OPC) - IMMUNEBOOST-HPV: A multicenter randomized phase II trial. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S295-S322. 10.1016/annonc/annonc1056.
- Machiels J, Tao Y, Burtness B, Tahara M, Rischin D, Alves GV et al. Primary results of the phase III KEYNOTE-412 study: Pembrolizumab (pembro) with chemoradiation therapy (CRT) vs placebo plus CRT for locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089.
- Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Braña I, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Ishak WZW, Hong RL, Mendoza RG, Jia L, Chirovsky D, Norquist J, Jin F, Burtness B. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related

quality-of-life results from KEYNOTE-048. Oral Oncol. 2022 May;128:105815. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105815. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35381576.

- Burtness B, Rischin D, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in KEYNOTE-048: subgroup analysis by programmed death ligand-1 combined positive score. J Clin Oncol. Published online ahead of print March 25, 2022. doi:10.1200/JCO.21.02198.
- https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/pivotal-new-phase-iii-trials-in-the-first-line-setting-incorporating-io-into-management. Accessed 24 January 2024

Novosti na področju zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZIKT) pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (NDPR) v letu 2022
Advances in the therapy with immune-check point inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) in 2022

mag. Mojca Unk dr.med.[1,2]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Pljučni rak je glavni vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji in v svetu ter je pomemben vzrok obolevnosti bolnikov in njihovih bližnjih. Na področju preprečevanja, presejanja in zdravljenja te bolezni je bil v zadnjem času dosežen velik napredek. V zadnjem desetletju se je zdravljenje z ZIKT izkazalo kot učinkovit terapevtski pristop za zdravljenje NDPR. V več kliničnih preskušanjih je bila ugotovljena učinkovitost zavore imunskih nadzornih točk (INT) s protitelesi proti receptorju programirani smrti 1 (PD-1), protitelesi proti ligandu za receptor programirane smrti 1 (PD-L1) in s protitelesi proti s citotoksičnimi limfociti T povezanim proteinom 4 (CTLA-4). V tem prispevku predstavljamo najpomembnejše novosti na področju sistemskega zdravljenja NDPR z ZIKT objavljene v letu 2022, tako omejene, lokalno napredovale kot razsejane bolezni.

Ključne besede: nedrobnocelični pljučni rak, zaviralci imunskih nadzornih točk, preživetje, odpornost

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in Slovenia and worldwide and is a significant cause of morbidity for patients and their relatives. Much progress has recently been made in the prevention, screening and treatment of this disease. Over the last decade, treatment with ICI has proven to be an effective therapeutic approach for the treatment of NSCLC. Several clinical trials have demonstrated the efficacy of ICI; with antibodies against programmed death receptor 1 (PD-1), antibodies against programmed death receptor ligand 1 (PD-L1) and antibodies against cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4). In this paper, we present the most important new developments, published in 2022, in the field of systemic ZIKT therapy of NSCLC, in limited, locally advanced and disseminated disease.

Keywords: non-small cell lung cancer, check-point inhibitors, survival, resistance

1. Uvod

Prepoznava PD-1 in PD-L1 kot posrednika za izogibanje tumorskih celic imunskemu sistemu, je spremenilo razvoj sistemskega zdravljenja rakavih bolezni. Proces aktivacije limfocitov T se začne, ko se receptor limfocitov T poveže z antigenom, ki ga predstavlja glavni histokompatibilnostni protein (MHC). Vendar do aktivacije ne pride, če limfociti T ne prejmejo drugega, ko-stimulacijskega signala. Po drugi strani pa zaviralne imunske nadzorne točke, kot sta CTLA-4 in PD-1, privedejo do anergije ali apoptoze limfocitov T, če se vključijo v ta proces. V normalnih stanjih so te nadzorne točke ključnega pomena pri nadzoru imunske aktivacije in preprečevanju kolateralne poškodbe tkiva zaradi avtoimunskih bolezni. Pri kroničnem vnetju ali raku izčrpani limfociti T povečajo izražanje zaviralnih molekul CTLA-4 in PD-1. Monoklonska protitelesa proti CTLA-4, PD-1/PD-L1 so namenjena ponovni oživitvi izčrpanih limfocitov T in obnovitvi imunsko posredovanega prepoznavanja in odstranjevanja malignih celic, kar je danes uspešna metoda sistemskega zdravljenja različnih rakov, vključno z NDPR. ZIKT so najprej prišli v redno klinično uporabo pri napredovalih malignih bolezni, po izčrpanem sistemskem zdravljenju s kemoterapijo. Danes predstavljajo osnovo zdravljenja razsejane bolezni NDPR pri bolnikih brez znanega molekularno prediktivnega označevalca in podaljšajo celokupno preživetje (OS) teh bolnikov, kot monoterapija ali v kombinaciji s kemoterapijo. Prav tako podaljšajo OS pri izbranih bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo po sočasni kemoradioterapiji. Vse bolj pa igrajo pomembno vlogo tudi pri omejeni obliki NDPR.

2. Novosti na področju zdravljenja z ZIKT v letu 2022

2.1. Omejena bolezen NDPR

Do nedavnega je perioperativno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine predstavljalo edino možnost izboljšanja OS po radikalni operaciji NDPR v zgodnjem stadiju bolezni. Randomizirana klinična raziskava (RKR) faze 3 *Impower 010* je prvo klinično preskušanje, ki je pokazalo pomembno izboljšanje preživetja brez bolezni (DFS) pri NDPR stadija IB-IIIA napram podpornemu zdravljenju. Posodobljeni rezultati RKR, objavljeni letos, so v izbrani skupini bolnikov (PD-L1 TC ≥50%, stadij II-IIIA, brez EGFR in ALK alteracij) pokazali klinično in statistično pomembno izboljšanje OS (OS HR 0.43; 95% CI: 0.24, 0.78).

Klinična raziskava faze 2, *NADIM*, je preskušala neoadjuvantno zdravljenje s kombinacijo nivolumaba s kemoterapijo na osnovi platine proti samo neoadjuvantni kemoterapiji pri resektabilnem NSCLC stadija IIIA. Kombinacija je imela večji delež patoloških popolnih odgovorov (pCR) (36.8% vs 6.9%), več bolnikov je imelo možnost kirurškega zdravljenja in večji je bil delež 2-letnega preživetja brez napredovanja bolezni (66.6 % vs 42.3%).

CheckMate-816 je RKR faze 3, ki je preskušala neoadjuvantno kemoterapijo na osnovi platine z ali brez nivolumaba pri bolnikih z resektabilnim NDPR, stadija IB-IIIA. Delež pCR je bil pomembno večji pri bolnikih, ki so prejemali kombinacijo nivolumaba in kemoterapije, v primerjavi s samo kemoterapijo (24 % proti 2,2 %; p<0,0001). Preživetje brez dogodka je bilo pomembno daljše v roki s kombinacijo (31.6m vs 19.0m; HR 0.63; p=0.0027) Koristi je bila večja pri PD-L1≥1% in pri N2 bolezni. Kombinacija izboljša dolgoročni klinični izhod omejene bolezni, ne zmanjša možnosti operacije (pravzaprav jo poveča) ter ima primerljivo sopojavov v primerjavi s samo kemoterapijo.

2.2. Lokalno napredovala bolezen NDPR

PACIFIC je RKR faze 3, ki je vključila bolnike z neresektabilnim NDPR stadija III, ki so bili zdravljeni s sočasno kemoradioterapijo, kateri je sledila konsolidacija z durvalumabom ali s placebom. Posodobljena petletna analiza podatkov je pokazala dolgotrajno korist konsolidacije z durvalumabom: petletni delež OS 42.9% v skupini, ki je prejemala durvalumab, v primerjavi s 33.4 % v skupini s placebom (OS HR 0,72; 95% CI 0,59-0,89). Konsolidacija z durvalumabom nudi 1,5 letna dobrobit v OS.

Glede na to, da številni bolniki z NDPR stadija III niso primerni za sočasno kemoradioterapijo, so v klinični raziskavi faze 2, *PACIFIC-6* pokazali, da je durvalulmab po zaporedni kemoradioterapiji primerljivo varen kot v RKR PACIFIC. Enoletni delež PFS je 49.6% in 2-letni delež OS 69.8% Zdravljenje z durvalumabom po zaporedni kemoradioterapiji bi lahko bilo smiselno pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje s sočasno kemoradioterapijo.

2.3. Razsejana bolezen NDPR

Objavljeni so bili posodobljeni rezultati večih RKR, ki predstavljajo možnost sistemskega zdravljenja razsejane bolezni:

- *CheckMate 227:* RKR kombinacije dveh ZIKT proti kemoterapii je po srednjem spremljanju 66.7m pokazala, da je 5-letni delež OS pri PD-L1≥1% bolnikih 24% v roki z nivolumab ipilimumab vs 14% v roki s kemoterapijo.
- *CheckMate 9LA:* Objavljeni so bili posodobljeni rezultati RKR faze 3, ki je preučevala kombinacijo nivolumab, ipilimumab in dva ciklusa kemoterapije na osnovi platine v prvem redu zdravljenja pri bolnikih z razsejanim NDPR, ne glede na histološki podtip in izraženost PD-L1. V roki s kombinacijo nivolumab, ipilimumab in 2 ciklusa kemoterapije je bilo 3-letni delež OS 27% vs 19% v roki s samo kemoterapijo. Izboljšanje 3-letnega OS je bilo neodvisno od histološkega podtipa.
- Posodobljeni rezultati RKR *KeyNote 189* potrjujejo dolgotrajno dobrobit kombinacije kemoterapije na osnovi platine napram samo kemoterapiji pri razsejanem neploščatoceličnem NDPR ne glede na

izraženost PD-L1 (5-letni delež OS 19.4% vs 11.3%; mOS 22m vs 10.6m; OS HR 0.60), pri čemer podanalize pokažejo, da je dobrobit večja, v kolikor je višja izraženost PD-L1).

- Posodobljeni rezultati RKR *KeyNote 407* prav tako potrjujeo dolgotrajno dobrobit kombinacije kemoterapije na osnovi platine napram samo kemoterapiji pri razsejanem ploščatoceličnem NDPR ne glede na izraženost PD-L1 (5-letni delež OS 18.4% vs 9.7%; mOS 17.2m vs 11.6m; OS HR 0.71), pri čemer podanalize pokažejo, da je dobrobit večja, v kolikor je višja izraženost PD-L1).
- *EmPower Lung 3* je RKR faze 3, ki je preučevala kombinacijo cemiplimaba z omejenim (štiri) številom ciklusov kemoterapije na osnovi platine pri bolnikih z rasejanim NDPR, ne glede na histološki podtip in izraženost PD-L1 napram samo kemoterapiji. Po srednjem spremljanju 16.4m je kombinacija pomembno podaljšala OS (21.9m vs 13m; OS HR 0.71; p=0.014).
- Nad 40% z razsejanim NDPR je ob postavitvi diagnoze v slabem splošnem stanju zmogljivosti (ECOG PS ≥2) in/ali imajo pomembne spremljajoče bolezni in stanja ter tako niso primerni za sistemsko zdravljenje na osnovi platine. *IPSOS* je RKR faze 3, ki je vključila take bolnike in jih randomizirala v roko z atezolizumabom ali v roko s kemoterapijo vinorelbin ali gemcitabin. Atezolizumab je sicer pomembno podaljšal OS (HR 0.78; p=0.028) ne glede na histološki podtip, izraženost PD-L1 ali stanje zmogljivosti. Kljub vsemu pa so bila dosežena OS kratka in izboljšanje v roki z atezolizumabom klinično nepomembno (10.3m vs 9.2m).
- Objavljeni sta bili dve skupni analizi učinkovitosti ZIKT s kemoterapijo pri bolnikih z NDPR in visoko izraženostjo PD-L1 (nad 50%), ki pokažeta, da kombinacija sicer zviša objektivni odgovor na zdravljenje, OS pa je primerljiv.

Razumevanje in napoved primarne odpornosti na zdravljenje z ZIKT je preučeval projekt *PIONeeR*, ki je vključil nad 300 bolnikov z NDPR. Osredotočili so se na 137 bolnikov, ki so bili v odličnem stanju zmogljivosti in so bili zdravljeni z ZIKT v monoterapiji. Z analizo tako tumorskega tkiva kot krvi teh bolnikov so proučevali 331 bioznačevalcev in odkrili, da „podpis“ 37 bioznačevalcev zveča tveganje za primarno odpornost na zdravljenje z ZIKT. Prepoznali so tudi biooznačevalce, ki so pogostejši pri bolnikih s hitrim napredovanjem bolezni: zmanjšana gostota citotoksičnih limfocitov T pri bolnikih s PD-L1≥1%; visok delež cirkulirajočih citotoksičnih T celic in aktiviranih T celic (HLA-DR+), zmanjšan delež regulatornih limfocitov T, zmanjšan delež NK celic, zmanjšana vrednost albumina, zmanjšan delež PD-L1 pozitivnih celic ter povišana vrednost alkalna fosfataza.

Kljub izboljšanju preživetja z ZIKT pri razsejanih bolnikih, pri večini bolnikov po začetnem odgovoru pride do napredovanja bolezni zaradi pridobljene odpornost na ZIKT. Mehanizmi pridobljeno odpornost na ZIKT pri NDPR večinoma niso znani. Največkrat je vpletena mutacija *STK11*, mutacija *KEAP1*, mutacije *KEAP1* in *SMARCA4* , *STK11* in *KEAP1*. Vpletene so lahko tudi pridobljene mutacije beta-2-mikroglobulina (*B2M*), delecije v genih *CDKN2A/B*, *PTEN*, amplifikacija *MDM2*. Možne so tudi pridobljene delecije v genih za IKT: pridobljena delecija *CD274* (gen za PD-L1) in *PDCD1LG2* (gen za PD-L2). Mehanizmi pridobljene odpornosti na ZIKT so heterogene in v prihodnosti bo potrebno razviti nove terapevtske strategije za premagovanje in preprečevanje odpornosti.

3. Zaključek

ZIKT so postali osnova zdravljenja tako razsejanih kot nerazsejanih bolnikov z NDPR. Atezolizumab izboljša OS bolnikov z NDPR, stadija II in IIIA in z izraženostjo PD-L1 nad 50%, po radikalni resekciji in dopolnilni kemoterapiji. Neoadjuvantno zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine že postaja nov standard obravnave bolnikov z omejeno boleznijo NDPR. Durvalumab podaljša OS bolnikov z NDPR stadija III po sočasni kemoradioterapiji. Pri nekateri bolnikih z razsejano boleznijo zdravljenje z ZIKT omogoča dolgotrajne odgovore in s tem dojemaje razsejane bolezni kot kronične bolezni. Še vedno velja, da je PD-L1 najbolj konzistenten prediktivni bioznačevalec za zdravljenje z ZIKT. Mehanizmi odpornosti na zdravljenje z ZIKT so še vedno slabo poznani, najpomembnejši dejavnik pridobljene odpornosti je mutacija v genu *STK11*. V prihodnosti bo potrebno poznati in premagati mehanizme primarne in pridobljene odpornosti na zdravljene z ZIKT. Le to bo omogočilo nadaljne izboljšanje preživetij bolnikov z NDPR.

Literatura

- https://wclc2022.iaslc.org/; dostopano dne 29 December 2022
- https://ascopost.com/topics/solid-tumors/lung-cancer-highlights/; dostopano dne 29 December 2022
- https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress; dostopano dne 29 December 2022

Novosti na področju imunoterapije dojk
Novelties in immunotherapy of breast cancer

dr. Simona Borštnar, dr. med[1,2]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Z odkritjem in razpoznavanjem vloge zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) pri številnih solidnih rakih in potrditve imunogenosti trojno negativnega raka dojk (TNRD), je imunoterapija postala privlačna strategija zdravljenja tudi pri tej bolezni. Čeprav so se ZIKT kot monoterapija izkazali za večinoma neučinkovite, pa je več kasnejših raziskav pokazalo, da kombinacija kemoterapije in ZIKT izboljša rezultate zdravljenja v primerjavi s kemoterapijo samo tako pri razsejanem in tudi zgodnjem TNRD. Atezolizumab v kombinaciji z *nab*-paklitakselom in pembrolizumab v kombinaciji s taksani ali platino in gemcitabinom so standardno zdravljenje pri bolnikih s prvim razsojem PD-L1 pozitivnega raka dojk. Neoadjuvantna terapija s pembrolizumabom in kemoterapijo pa je standardni pristop pri zgodnjem TNBC. Pri ostalih podtipih raka dojk zaenkrat še ni na voljo dokazov o učinkovitosti ZIKT.

Ključne besede: rak dojk; zaviralci imunskih kontrolnih točk; imunoterapija; PD-L1; TNRD.

Abstract

With the discovery and recognition of the role of immune checkpoint inhibitors (ICI) in many solid cancers and confirmation of the immunogenicity of triple-negative breast cancer (TNBC), immunotherapy has become an attractive treatment strategy in this disease as well. Although single-agent ICIs proved largely ineffective, subsequent studies showed that combining chemotherapy and ICI improved outcomes in both advanced and early TNBC. Atezolizumab in combination with nab-paclitaxel and pembrolizumab in combination with taxanes or platinum agents and gemcitabine are standard treatments in first-line metastatic PD-L1 positive breast cancer. Neoadjuvant therapy with pembrolizumab and chemotherapy is the standard approach in early TNBC. For the other subtypes of breast cancer, no evidence is yet available on the effectiveness of ICI.

Keywords: Breast cancer; Immune checkpoint inhibitors; Immunotherapy; PD-L1; TNBC.

1. Uvod

Dolgo je veljalo, da rak dojk (RD) ni imunogen in zato ni primeren za imunoterapevtski pristop. To splošno sprejeto mnenje je bilo spremenjeno, ko so odkrili vlogo tumorske infiltracije z limfociti (TIL). Njihova prisotnost je povezana z boljšo prognozo trojno negativnega in HER2 pozitivnega raka dojk. Naša retrospektivna raziskav in več drugih raziskav je pokazalo, da imajo bolniki z zgodnjim trojno negativnim rakom (TNRD), ki imajo intenzivno TIL v tumorju, boljšo prognozo v primerjavi z bolniki z manj intenzivno TIL.
Imunoterapija z uporabo zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) v obliki monoklonskih protiteles, ki se specifično vežejo na molekule, kot je citotoksični protein 4, povezan s T-limfociti (CTLA-4) ali protein programirane celične smrti 1 (PD-1), izražen na aktiviranih limfocitih T in ligand programirane smrti 1 (PD-L1), ki je prisoten na tumorskih celicah, lahko uspešno blokirajo negativno signalizacijo v celičnem imunskem odzivu. Ta pristop je revolucioniral zdravljenje različnih rakov, tako da je postala imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk pomemben sestavni del terapevtskih shem pri različnih rakih.

2. Trojno negativni rak dojk

TNRD je najbolj agresiven podtip raka dojk, ki ga definira odsotnost tarč kot so hormonski receptorji in receptor HER2. Kemoterapija je bila dolgo edina razpoložljiva terapevtska možnost. Vendar pa je TNRD tudi najbolj imunsko infiltriran podtip, kar kaže, da ima lahko interakcija med imunskimi in tumorskimi

celicami pomembno vlogo in da je imunoterapija lahko učinkovita. Čeprav so se pri TNRD ZIKT kot monoterapija izkazali za večinoma neučinkovite, pa je več kasnejših raziskav pokazalo, da kombinacija kemoterapije in ZIKT izboljša rezultate zdravljenja v primerjavi s kemoterapijo samo tako pri zgodnjem kot tudi razsejanem TNRD.

3. Razsejan trojno negativni karcinom dojke

Razsejan trojno negativen rak dojk ima slabo prognozo s srednjim preživetjem le dobro leto. Raziskave faze I, ki so preučevale ZIKT pri bolnikih s predhodno zdravljenim razsejanim (r)TNRD, niso pokazali pomembne koristi. Kljub temu pa je bila opažena aktivnost pri manj predhodno zdravljenih bolnikih z večjo izraženostjo PD-L1 v tumorjih, kar je kazalo na to, da bi lahko določili omejen izbor bolnikov, ki jim imunoterapija lahko koristi. Več raziskav faze III, ki so primerjale sočasno kemoterapijo in ZIKT ter kemoterapijo samo pri zdravljenju prvega reda rTNRD, je pokazalo ugoden vpliv ZIKT na izhod bolezni.
KEYNOTE 355 (KN355) je bila randomizirana raziskava faze III, ki je preučevala dodatek pembrolizumaba kemoterapiji (*nab*-paklitaksel ali paklitaksel ali karboplatin-gemcitabin) v primerjavi s samo kemoterapijo pri bolnikih s prvim razsojem TNRD. Bolniki so bili stratificirani glede na izraženost PD-L1, ocenjeno s sestavljenim pozitivnim rezultatom (*ang. combined positive score*-CPS) Preskušanje je imelo dve primarni končni točki: preživetje brez napredovanja bolezni (*ang. progression-free survival* - PFS) in celotno preživetje (*ang. overall survival*- OS) v celotni skupini bolnikov in pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (CPS 10 in CPS 1). Statistično pomembno korist so opazili le PD-L1 pozitivnih (CPS>10) v smislu tako PFS (HR 0,65; p<0,0012) kot tudi OS (HR 0,73; p<0,0093), medtem ko ni bilo pomembne razlike pri bolnikih s PD-L1 negativnimi tumorji.
IMpassion130 je bila randomizirana raziskava faze III, ki je preučevala dodajanje atezolizumaba k *nab*-paklitakselu v prvem redu zdravljenja rTNRD. Raziskava je bila pozitivna za PFS v celi populaciji vključenih bolnikov (srednji PFS 7,2 mesecev pri kombinaciji atezolizumaba in *nab*-paklitaksela v primerjavi s 5,5 mesecev pri *nab*-paklitakselu samemu (HR 0,80; p<0,0025) in v podskupini PD-L1 pozitivnih (7,5 vs 5,0 mesecev; HR 0,62; p<0,001). Opazili so tudi klinično pomembno korist za OS pri PD-L1 pozitivnih (25,4 vs 17,9 mesecev; HR 0,67), čeprav zaradi statističnega načrta raziskave to statistično ni bilo pomembno. Zelo podobna raziskava faze III, IMpassion131, je preučevala paklitaksel z atezolizumabom ali brez njega. Raziskava ni pokazala koristi dodajanja ZIKT niti v celi skupini, niti pri bolnikih s PD-L1 pozitivnimi tumorji. Razlogi za to so lahko hkratna terapija s kortikosteroidi, ki jo je treba dodati paklitakselu (ne pa *nab*-paklitakselu) in lahko zmanjša učinkovitost ZIKT in pa zelo dobri izidi v kontrolni skupini bolnikov zdravljenih samo s paklitakselom.

Raziskava faze III	**Število bolnikov**	**Raziskovalna roka**	**Kontrolna roka**	**Izidi**
IMpassion130	902	Atezolizumab + *nab*-paklitaksel	Placebo + *nab*-paklitaksel	Izboljšanje srednjega PFS v celi skupini za 1,7 meseca (HR 0.80; p=0.002) in pri PD-L1 pozitivnih za 2,5 meseca (HR 0.62; p<0.001). Podaljšanje OS pri PD-L1 pozitivnih za 7,5 mesecev (HR 0,84; p=0,08).
Impassion 131	651	Atezolizumab + paklitaksel	Placebo + paklitaksel	ni statistično pomembne razlike
KEYNOTE-355	847	Pembrolizumab + kemoterapija	Placebo + kemoterapija*	Podskupina PD-L1 pozitivnih (CPS>10): izboljšanje srednjega OS za 6,9 mesecev (HR 0.73; p=0.0185)

*Tabela 1: Imunoterapija z ZIKT pri zdravljenju razsejanega TNRD (*nab-paklitaksel ali paklitaksel ali karboplatin-gemcitabin)*

4. Določanje statusa PD-L1 pri razsejanem TNRD

Pozitivni rezultati raziskav IMpassion130 in KEYNOTE-355 pri razsejanem TNRD so privedli do registracije uporabe atezolizumaba in pembrolizumaba, vendar le pri bolnikih s PD-L1 pozitivnimi tumorji, zato je pred odločitvijo o zdravljenju potrebna določitev izraženosti PD-L1 v metastazi ali primarnem tumorju. Metoda je imunohistokemična (IHC), vendar pa sta določitvi drugačni za vsakega od obeh ZIKT. Za zdravljenje z atezolizumabom je treba določiti status PD-L1 na imunskih celicah v tumorju s testom IHC SPF 142. Meja pozitivnosti je 1%.
Za zdravljenje s pembrolizumabom pa je treba določiti izraženost PD-L1 s testom IHC 22C3. Izračuna se kombiniran pozitiven rezultat (CPS), ki je število celic, obarvanih na PD-L1 (tumorske celice, limfociti, makrofagi), deljeno s skupnim številom viabilnih tumorskih celic, pomnoženo s 100. Šteje se, da ima vzorec izražen PD-L1, če je CPS ≥ 10.

5. Imunoterapija pri zdravljenju zgodnjega TNRD

Zgodovinsko gledano je zdravljenje zgodnjega (z)TNRD temeljilo na kemoterapiji kot zaporedje več zdravil pred operacijo ali po njej. Čeprav nikoli ni bilo dokazano, da bi neoadjuvantna kemoterapija izboljšala rezultate v primerjavi z adjuvantno kemoterapijo, pa ima klinične prednosti, vključno z oceno odziva tumorja *in vivo* ter stratifikacijo tveganja in temu prilagojeno izbiro zdravljenja po operaciji. Doseganje patološkega popolnega odgovora (pCR) z neoadjuvantno terapijo korelira z odličnimi dolgoročnimi izidi in je lahko nadomestni cilj raziskav zgodnjega raka dojk.
KEYNOTE 522 (KN522) je bila randomizirana klinična raziskava faze III, ki je primerjala pembrolizumab in kemoterapijo proti kemoterapiji sami. Kemoterapevtski režim je bil: 4 ciklusi kombinacije karboplatin-paklitaksel , ki mu sledijo 4 ciklusi kombinacije epirubicin-ciklofosfamid (EC) ali doksorubicin - ciklofosfamid (AC). Po operaciji pa so bolniki nadaljevali s pembrolizumabom do skupno 1 leta zdravljenja. Dodajanje pembrolizumaba je povečalo delež pCR (64,8 % proti 51,2 %,p < 0,001) in izboljšalo 3-letno preživetje brez dogodkov (*ang. event-free survival*-EFS) na 84,5 % v eksperimentalni skupini v primerjavi s 76,8 % v kontrolni skupini (HR 0,63; p <0,0003).
Raziskave z drugimi ZIKT so dale manj enostavne rezultate za vrednotenje. GeparNuevo, klinična raziskava faze II, je raziskovala učinek *nab*-paklitaksela, ki mu je sledila EC z durvalumabom ali brez njega. Dodatek darvalumaba je izboljšal delež pCR (53,4 % proti 44,2 %; p< 0,287). Pokazala se je tudi korist dodatka durvalumaba in sicer izboljšanje 3-letnega iDFS na 84,9 % v primerjavi s 76,9 % (HR 0,54; p <0,0559) in 3-letnega OS na 95,1 % v primerjavi s 83,1 % (HR 0,26; p< 0,0076). V klinični raziskavi faze III NeoTRIP kombinacija atezolizumaba in kemoterapije s karboplatinom in *nab*-paklitakselom ni izboljšala pCR v primerjavi s samo kemoterapijo (48,6 % v primerjavi 44,4%). O primarnem cilju, EFS, še niso poročali. V še eni raziskavi faze III, IMpassion031, so raziskali učinek atezolizumaba ali placeba k kemoterapiji z *nab*-paklitakselom, ki mu je sledil AC. Atezolizumab, je dosegel svoj primarni cilj in pokazal pomembno znatno višjo stopnjo pCR (57,6 % vs 41,1 %, p<0,0044) in trend k daljšemu EFS. Raziskava faze III GeparDouze (NCT03281954), ki preizkuša isti režim vendar z dodatkom karboplatina v kombinaciji z *nab*-paklitakselom, še poteka.

Tabela 2: ZIKT v zdravljenju zgodnjega raja dojk

RAZISKAVA	KEYNOTE-522	IMpassion031	NeoTRIP	GeparNuevo
Število bolnikov	1174	333	280	174
Vrsta ZIKT in trajanje	Pembrolizumab (1 leto)	Atezolizumab (1 leto)	Atezolizumab (x 8 ciklusov)	Durvalumab (x 8 ciklusov)
Srednji čas opazovanja	39,1 mesecev	20,6 mesecev	ni poročano	20,6 mesecev
Primarni cilj	pCR in EFS	pCR pri vseh in PD-L1 pozitivnih	EFS	pCR in EFS

Kemoterapija	pT+karbo → A ali E+C	nab-pT → ACdd	nab-pT+ karbo	nab-pT→ EC
Izidi: pCR	Vsi : 64,8% vs 51,2% PD-L1+: 68,9% vs 54,9% PDL1-: 45,3% vs 30,3	Vsi: 58% vs 41%; PD-L1+: 68,8% vs 49,3% PD-L1-: 48% vs 34%	48,6 vs 44,4	53,4 vs 44,2 P = 0,287
Izidi: EFS/iDFS	EFS (3-letni) 84,5% vs 76,8% (HR 0,63, p< 0,0003) OS (3-letni) 89,7% vs 76,9% (HR 0,72, p< 0,032)	EFS: HR 0,76 (95% CI 0,40–1.,44) OS: HR 0,69 (95% CI 0,25–1,87)	ni poročano	3-letni iDFS 84,9% vs 79,5%

pCR= patološki popoln odgovor, EFS: preživetje brez dogodka pT=paklitaksel, dd=dozno gosto, A=doksorubicin, E=epirubicin, C=ciklofosfamid, HR=razmerje tveganj

Registrirana je samo uporaba pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo predoperativno in nato monoterapija pooperativno, skupno 1 leto. Določitev izraženosti PD-L1 ni potrebna.

6. Zaključek

Kombinacija ZIKT in kemoterapije je nov standard zdravljenja zgodnjega TNRD ne glede na izraženost PD-L1 in prvega razsoja PD-L1 pozitivnega TNRD. Ostaja pa več odprtih vprašanj: kakšna je idealna izbira spremljajoče kemoterapije in optimalno zaporedje zdravljenj, kakšni so morebitni napovedni biomarkerji (poleg izraženosti PD-L1) in vloga ZIKT pri drugih podtipih raka dojk.

Literatura

- Denkert C , von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, *et al.* Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol 2018; 19 (1): 40-50.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, *et al.* Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer.N Engl J Med 2018; 379(22): 2108-21.
- Rugo HS , Loi S, Adams S, *et al.* PD-L1 immunohistochemistry assay comparison in atezolizumab plus nab-paclitaxel-treated advanced triple-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2021;113 (12): 1733-43.
- Schmid P, Cortes J, Dent R, *et al.*VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant embrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. Ann Oncol 2021; 32 (9): 1198-1200.
- Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al.Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial.Lancet, 2020; 396 (10257):1090-1100.
- Morganti S, Tolaney SM. Role of Immunotherapy in Early- and Late-Stage Triple-Negative Breast Cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2023;37(1):133-150.
- Isaacs J, Anders C, McArthur H, Force J. Biomarkers of Immune Checkpoint Blockade Response in Triple-Negative Breast Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2021 Mar 20;22(5):38.

Novosti na področju imunoterapije rakov spodnjih prebavil
Novelties in immunotherapy of metastatic colorectal cancer

Marko Boc, dr.med.[1,2]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) v svetovnem pogledu predstavlja drugi najpogostejši vzrok smrti in po incidenci sodi na tretje mesto med vsemi raki. V zadnjih 10-15. letih smo lahko priča velikim napredkom v sistemskem zdravljenju RDČD in to je poleg uspešnih preventivnih programih glavni razlog da v tem trenutnku RDČD spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Concord-3 je bilo ugotovjeno, da petletno čisto preživetje bolnikov v več kot polovici evropskih držav že presega 60 %. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je pet-letno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem že več kot 90 %, medtem ko je preživetje tistih z razsejano boleznijo pa komaj 9 %. Pri 50% bolnikov z N+ boleznijo ob ugotovitvi bolezni v poteku njihove bolezni le-ta postane metastatska.
V nasprotju z splošnim prepričanjem je tudi RDČD imunogena maligna bolezen, vendar le v primeru ko gre za MSI-H (mikrosatelitno nestabilno) obliko bolezni. Tovrstni tumorji imajo namreč preko 1500 mutacij na tumor, kar je napovedni dejavnik za učinkovitost zdravljenja z imunoterapijo (IT). Tako ni presenečenje, da je IT lahko zelo učinkovita možnost zdravljenja pri bolnikih z metastatskim RDČD in je tudi že del mednarodnih in slovenskih smernic zdravljenja RDČD.

Ključne besede: metastatski RDČD, imunoterapija, sistemsko zdravljenje, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, PD-1 protitelo, CTLA-4 protitelo

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the second most common cause worldwide of death and ranks third among all cancers in terms of incidence. In the last 10-15 years we are witnessing great progress in the systemic treatment of metastatic CRC (mCRC), and this, in addition to successful preventive programs, is the main reason that at the moment mCRC is one of the diseases with a good survival rate. The international survey Concord-3 confirmed that the five-year net survival of patients in more than half of the European countries already exceeds 60%. The most important prognostic factor is the stage at diagnosis, as the five-year net survival of patients with in limited stages is already more than 90%, while the survival of those with disseminated disease is barely 9%. Fifty percent of patients with N+ disease become metastatic. Contrary to popular belief, mCRC is also an immunogenic malignant disease, but only in the case of an MSI-H (microsatellite unstable) form of the disease. There are more than 1500 such mutations per tumor, which is a predictive factor for the efficacy of immunotherapy (IT) treatment. So, it's not a surprise that IT can be a very effective treatment option for patients with mCRC and it is also part of the international and Slovenian treatment guidelines for mCRC treatment.

Keywords: metastatic CRC, immunotherapy, systemic treatment, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, PD-1 antibody, CTLA-4 antibody

1. Uvod

V zadnjih 20 letih smo lahko priča velikim napredkom pri zdravljenju metastatskega RDČD. Preživetja bolnikov v dobi 5-FU so bila cca, 11-12 mesecev, v dobi personaliziranega bolniku prilagojenega zdravljenja pa so preživetja bolnikov veliko daljša, z 5 letnimi preživetji preko 20% in srednjim preživetje preko 40 mesecev. Napredek pri zdravljenju je predvsem posledica novih možnosti zdravljenja, kot so tarčna zdravila in v zadnjem času tudi IT. Dobrobit zdravljenja je pri RDČD vezana le na MSI-H/dMMR tumorje oz. v kasnejših linijah zdravljenja deloma tudi na tumorje z visokim mutacijskim bremenom (TMB). Glede na razultate kliničnih raziskav je tako zdravljenje z pembrolizumabom (PD-1 protitelo), nivolumabom (PD-1 protitelo) oz. z kombinacijo ipilimumaba (CTLA-4 protitelo) in nivolumaba že

vključeno v prvolinijsko zdravljenje mRDČD v mednarodnih in tudi slovenskih smernicah zdravljenja RDČD.

2. Nivolumab + ipilimumab (CheckMate 142)

Pri raziskavi CheckMate 142 gre za multikohortno, nerandomizirano raziskavo faze II zdravljenja z na nivolumabu bazirajočim zdravljenjem pri predhodno zdravljenih in nezdravljenih bolnikih. V raziskavi so bili bolniki razvrščeni v tri skupine, pri kohorti 1 oz. 2. je šlo za bolnike, ki so bili z nivolumabom oz. kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba zdravljeni v drugi oziroma kasnejših linijah zdravljenja, tretja kohorta je vključevala bolnike, ki so bili z kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba zdravljeni v prvi liniji zdravljenja.

2.1. Kohorta 2 (nivolumab + ipilimumab v drugi in kasnejših linijah zdravljenja)

Ob srednjem času sledenja 13.4, 25.4 in 50.9 mesecev so pri bolnikih kohorte 2 dosegli odlično kontrolo bolezni, ki je ostala stabilna in preko 80% tudi po 50 mesecih spremljanja bolnikov, enako velja za ostale kazalce odgovora na zdravljenje.

Odziv na zdravljenje in kontrola bolezni pri tem nista bila odvisna od PD-L1 ekspresije, BRAF/KRAS mutacijskega statusa ali prisotnosti Lynchovega sindroma. Srednje preživetje brez napredovanja bolezni (mPFS) in srednje celokupno preživetje (mOS) pri bolnikih kohorte 2 ni bilo doseženo po srednjem času opazovanja (mFU) 25.4 mesecev in prav tako ne po mFU 50.9 mesecev. Pri 48 mesecih opazovanja je bilo bolnikov brez napredovanja bolezni 53% (95%CI, 43-62) in živih preko 70% (95%CI, 61.4-77.9).

2.2. Kohorta 3 (nivolumab+ipilimumab v prvi liniji zdravljenja)

V kohorto 3 je bilo vključenih 45 bolnikov. Celokupni odgovor na zdravljenje (ORR) po mFU 20.9 mesecev je pri teh bolnikih znašal 69% (poročanje preiskovalcev) oz. 62% (poročanje BICR), kontrola bolezni (DCR) pa je bila 84% (78%). Tako ORR kot tudi DCR sta bila neodvisna od KRAS/BRAF mutacijskega statusa. Srednji čas trajanja odgovora (mDOR) ni bil dosežen (1.4+ - 29.0+ mesecev). Ob času analize je imelo 74% bolnikov, ki so odgovorili na zdravljenje še vedno odgovor, 71 % bolnikov je imelo odgovor, ki je trajal vsaj 12 mesecev in 90% bolnikov je bilo še vedno živih. Od 43 evaluabilnih bolnikov jih je imelo 84% zmanjšanje tumorskega bremena v primerjavi z začetnim stanjem. Večina bolnikov je doživela še dodatno poglobitev odgovora z daljšim časom opazovanja (13.8 mesecev proti 20.9 mesecev), pri številnih bolnikih se je tumorsko breme zmanjšalo še po tem, ko so že prenehali zdravljenje. Srednji čas brez napredovanja bolezni (mPFS) pri celotni populaciji bolnikov ni bil dosežen, po 24 mesecih je bilo v celotni populaciji brez napredovanja bolezni 73.6% bolnikov (95%CI, 57.2-84.5). Prav tako ni bilo doseženo srednje celokupno preživetje (mOS), po 24 mesecih je bilo še vedno živih 79.4% bolnikov (95%CI, 64.1-88.7). Pomembnejših signalov glede neželjenih učinkov (NU) in imunsko pogojenih NU raziskovalci niso zaznali.

3. Pembrolizumab (KEYNOTE-177)

Pri raziskavi KEYNOTE-177 gre za randomizirano raziskavo faze 3 ki je vključevala 852 bolnikov z MSI-H metastatskim RDČD, ki so bili zdravljeni v eni skupini z pembrolizumabom, v drugi skupini pa z KT po izboru lečečega onkologa.

Ob končni analizi srednje celokupno preživetje pri bolnikih zdravljenih z pembrolizumabom ni bilo doseženo (95% CI, 49.2-NR), pri bolnikh zdravljenih z sistemsko KT pa je znašalo 36,7 mesecev (95% CI, 27.6-NR). Razlika sicer ni zadostila statističnim zahtevam za superiornost (HR 0.74 [0.53-1.03]; p=0.036), numerično pa gre za večjo dobrobit zdravljenja z pembrolizumabom.

Naknadna analiza je pokazala da je pričakovano 36-mesečno celokupno preživetje pri bolnikih zdravljenih z pembrolizumabom 61.4% (95% CI, 53.2-68.6) napram bolnikom zdravljenih z sistemsko KT, kjer je

znašalo 50.3% (95% CI, 42.0-58.0). 36% bolnikov ki so bili zdravljeni z sistemsko KT, je prestopilo v skupino zdravljenih bolnikov z pembrolizumabom.

Pri srednjem preživetju brez napredovanja bolezni (mPFS) pa so rezultati zadostili statističnim zahtevam za superiornost zdravljenja z pembrolizumabom. Razlika je bila statistično značilna in sicer 16.5 mesecev (95% CI, 5.4-38.1) pri pembrolizumabu napram 8.2 meseca (95% CI, 6.1-10.2) pri sistemski KT.

Pri 45% (95% CI 37–53) bolnikov zdravljenih z pembrolizomabom so dosegli objektivni odgovor na zdravljenje (ORR), takih bolnikov v skupini, ki je bila zdravljenja z sistemsko KT je bilo 33% (26–41). Srednji čas trajanja odgovora pri bolnikih zdravljenih z pembrolizumabom ni bil dosežen, pri bolnikih zdravljenih z sistemsko KT pa je znašal 10,6 meseca.

Tudi v raziskavi KEYNOTE-177 glede neželjenih učinkov (NU) in imunsko pogojenih NU raziskovalci niso opažali odstopanj v primerjavi z izkušnjami iz drugih raziskav.

4. Zaključek

V nasprotju z splošnim prepričanjem je tudi RDČD imunogena maligna bolezen, vendar le v primeru ko gre za mikrosatelitno nestabilno obliko bolezni (MSI-H). Zdravljenje tovrstnih tumorjev z IT je zelo učinkovito in kot tako tudi že del mednarodnih in slovenskih smernic zdravljenja RDČD.

Literatura:

- Lenz HJ et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/ Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol 2021: https://ascopubs.org/journal/jco
- Overman MJ et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 36:773-779.
- Sinicrope FA et al. Clinical outcome of patients with microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with pembrolizumab. J Clin Oncol 36: no.15_suppl.
- Andre T et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 2020;383:2207-18.
- Diaz LA et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2022; 23:659-70.

Novosti na področju imunoterapije rakov zgornjih prebavil
Novelties in immunotherapy of cancers of the upper gastrointestinal tract

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.[1,2]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Kljub večletnim negativnim kliničnim raziskavam in minimalnemu napredku zdravljenja z imunoterapije na področju rakov zgornjih prebavil, novi podatki novi podatki so obetavni in bodo morda pomembno spremenili pristop k zdravljenju teh malignih bolezni.
Ta pregled se osredotoča na letošnje novosti v imunoterapiji rakov zgornjih prebavil in vključuje ne samo novosti, katera odzivnost izidov je pripeljala do inkorporacije določenih zdravil in shem v smernice zdravljenja, ampak tudi raziskave faze 3 in faze 2, ki veliko obetajo.

Ključne besede: raki zgornjih prebavil, imunoterapija, kemo-radioimunoterapija, zaviralci imunih kontrolnih točk

Abstract

Despite years of negative clinical trials and minimal progress, first-line immunotherapeutic regimens are beginning to show great promise in reshaping the treatment landscape for gastrointestinal malignancies, including upper gastrointestinal cancer.
This review focuses on this year's novelties in upper gastrointestinal cancer immunotherapy and includes not only novelties whose response outcomes have led to the incorporation of specific drugs and regimens into treatment guidelines, but also phase 3 and phase 2 studies showing high promise.

Keywords: cancers of the upper gastrointestinal tract, immunotherapy, chemo-radioimmunotherapy, immune checkpoint inhibitors

1. Uvod

Imunoterapija je izjemno pomemben preboj in vznemirljiva nova modalnost zdravljenja širokega spektra rakavih obolenj. Razvoj področja imunoterapije je osredotočen na razvoj sredstev za spodbujanje ali zatiranje imunskega sistema na poseben način za boj proti širokemu spektru bolezni, zlasti raka. Tradicionalne terapije, ki so na voljo za zdravljenje raka, vključujejo kirurški poseg, kemoterapijo, radioterapijo ali kombinacijo teh, ki so po navadi zelo nespecifične. Vendar pa se imunoterapija močno razlikuje od konvencionalne terapije, in pravzaprav ima visoko stopnjo specifičnosti za tumor specifične antigene. Nedavni uspehi imunoterapije raka v kliničnih raziskavah hitro spreminja področje zdravljenja raka.
Vloga imunoterapije pri raku prebavil je prav tako zelo obetavna, zlasti pri bolnikih z napredovalo metastatsko boleznijo ali malignimi boleznimi, odpornimi na začetno zdravljenje. Ta pregled se osredotoča na letošnje novosti v imunoterapiji rakov zgornjih prebavil in vključuje ne samo novosti, katera odzivnost izidov je pripeljala do inkorporacije določenih zdravil in shem v smernice zdravljenja, ampak tudi raziskave faze 3 in faze 2, ki veliko obetajo.

2. Raziskave, ki pomenijo prelomnico v načinu zdravljenja rakov zgornjih prebavil

Tri raziskave so zaznamovale vključitev imunoterapije oz zaviralcev imunih kontrolnih točk v zdravljenju raka zgornjih prebavil na več nivojih in posledično vključitev tovrstne terapije v standarde zdravljenja (smernice).

2.1. Adjuvantno zdravljenje

Raziskava *Checkmate 577* je odprla vrata adjuvantnem zdravljenju s PD1 zaviralcem nivolumabom pri bolnikih s ploščatoceličnim (PČ) rakom ali adenokarcinomom (AC) požiralnika in gastroezofagealnega prehoda, ki so bili predoperativno zdravljenji s klasično radiokemoterapijo, nato zdravljeni z resekcijo v zdravo, vendar s patohistološkim vitalnim ostankom (≥ ypT1 ali ≥ ypN1). Globalna, multicentrična, randomizirana raziskava faze 3, je dokazala prepričljivo dobrobit enoletnega adjuvantnega zdravljenja z imunoterapijo, saj je takšno zdravljenje zmanjšalo riziko za smrt za 33% in podvojilo mediani čas brez bolezni (DFS), ne glede na tip raka. Namreč, mediani DFS v skupinah brez nivolumaba je bila za 11,0 mesecev za bolnike s PČ in 11,1 mesecev za bolnike z AC, ko pa v skupinah z adjuvantnim zdravljenjem so bile mediane DFS 29,7 mesecev za bolnike s PČ in 19,4 mesecev za bolnike z AC.

2.2. Lokalno napredovali inoperabilni ali metastatski rak zgornjih prebavil

Raziskava *Checkmate 649*, randomizirana raziskava faze 3, je pri napredovalim inoperabilnim in razsejanim rakom (PČ oz AC) požiralnika, gastroezofagealnega prehoda in želodca, raziskovala dobrobit dodatka imunoterapije s PD1 zaviralcem nivolumabom na standardno kemoterapijo z dvojčkom fluoropidimidina kapecitabina in oksaliplatina (XELOX) ali zdravljenje z dvojčkom imunoterapije s kombinacijo dveh zaviralcev imunih kontrolnih točk in PD1 zaviralcem nivolumabom skupaj s CTLA4 zaviralcem ipilimumabom v primerjavi s standardnim zdravljenjem po shemi XELOX. Analizirali so vpliv PDL1 izraženosti na tumorskih ter imunskih celicah s določanjem CPS (combined positive score). Bolniki, ki so imeli CPS ≥ 5, so imeli največjo dobrobit kombinacije nivolumaba in XELOXa saj so imeli za 30% nižji riziko smrti in 12% višje 2-letno preživetje. Kombinacija nivolumaba in ipilimumaba ni pokazala pričakovane dobrobiti.

Raziskava K*eynote 590*, randomizirana raziskava faze 3, je dokazala da je tudi drugi PD1 zaviralec pembrolizumab učinkovit za bolnike z napredovalim inoperabilnim in razsejanim rakom (PČ oz AC) požiralnika, gastroezofagealnega prehoda in želodca z PDL1 CPS ≥ 10. Tako je dodatek imunoterapije k standarni KT pokazala superiornost ne glede na histologijo pri celokupnem preživetju (HR 0.73, p<0.001), pri času do progresa bolezni (progression free survival, PFS) (HR 0.65, p<0.001) in pri odgovoru na zdravljenje (overall response rate ORR) (45% vs 29.3%, p<0.001).

3. Obetavne raziskave

Več raziskav letos je raziskovalo različne kombinacije zdravil z imunoterapijo in nekaj se jih je izkazalo za obetavnih. Raziskava faze 3, *RATIONALE 306*, je pokazala da pri lokalno napredovalem inoperabilnim in razsejanim PČ požiralnika kombinacija standardne KT in PD1 zaviralca **tislelizumaba** v prvi liniji zdravljenja, pripomore k večjemu odgovoru na zdravljenje (ORR 63.5% kombinacija vs 42.4% samo KT) in daljšem trajanju le tega (median PFS kombinacija 7.3 vs samo KT 5.8 mesecev). Raziskava faze 2, *EMERGE*, ki je preizkušala učinkovitost kombinacije **domatinostata** (zaviralec histonske deacetilaze – HDAC) in **avelumaba** (PDL1 zaviralca) pri ezofagogastričnih in kolorektalnih mikrosatelitsko nestabilnih (MSI-H) adenokarcinomih ob progresu. Kombinacija je pokazala nekaj antitumorske aktivnosti pri ezofagogastričnem adenokarcinomu, ko pri kolorektalnem ni bilo učinkovitosti. Raziskava faze 2, *PRODIGE 59 – DURIGAST*, je analizirala učinkovitost dodatka **durvalumaba** (PD1 zaviralec) na standardno KT oz kombinacije durvalumaba in **tremelimumaba** (CTLA4 zaviralec) na standardno KT v drugem redu pri adenokarcinomu gastroezofagealnega prehoda in želodca. Dodatek tremelimumaba ni prinesel dobrobiti pri štiri mesečnem PFS. Namreč 44.7% iz skupine FOLFIRI+durvalumab ter 55.6% iz skupine FOLFIRI+durvalumab+tremelimumab je doseglo 4 mesečni PFS. Mediana trajanja odgovora (duration of response, DoR) je bil pri obeh skupinah bil skoraj enak (KT+durvalumab 5.1 vs KT+durvalumab+tremelimumab 4.3 mesece). *GERCOR NEONIPIGA* raziskava faze 2, pri MSI-H ezofagogastričnem adenokarcinomu je pokazala da se z neoadjuvantnim zdravljenjem z *nivolumabom* v kombinaciji z *ipilimumabom* ter pooperativno adjuvantno zdravljenje z nivolumabom dosežejo kompletni odgovori v visokem procentu (pCR 58.6%). *DANTE* raziskava, faze 2, je pokazala da dodatek avelumaba na standarno neoadjuvantno zdravljenje s FLOT pri adenokarcinomu želodca pripelje do značilne patološke regresije in znižanja stadija bolezni še posebej pri višji izraženosti PDL1 oz MSI-H. Zgodnji rezultati

INTEGA raziskave faze 2, kaže obetavne rezultate dodatka imunoterapije na tarčno terapijo pri HER2 pozitivnih adenokarcinomuh želodca, saj skupina ki je imela na FOLFOX in **trastuzumab** pridodan **nivolumab** je v 70% imela 12 mesečno preživetje.

4. Zaključek

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk postaja standard pri načrtovanju raziskav zdravljenja raka zgornjih prebavil. Preboj je že narejen v zdravljenju razsejanega raka zgornjih prebavil in kaže jasen premik v zgodnje stadije zdravljenja.

Literatura

- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al.; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125.
- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. Future Oncol. 2019 Apr;15(10):1057-1066. doi: 10.2217/fon-2018-0609.
- Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al; RATIONALE-302 Investigators. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol. 2022 Sep 10;40(26):3065-3076. doi: 10.1200/JCO.21.01926.
- Slater S, Cartwright E, Saffery C, Tran A, Smith G, Bacason M, et al. EMERGE: A multi-centre, non-randomised, single-arm phase II study investigating domatinostat plus avelumab in patients with previously treated advanced mismatch repair-proficient oesophagogastric and colorectal adenocarcinoma. Annals of Oncology. 2022 Jun;33:S239-S. PubMed PMID: WOS:000823826500003.
- Evrard C, Louvet C, Hajbi FE, Fiore FD, Malicot KL, Aparicio T, et al. PRODIGE 59-DURIGAST trial: A randomised phase II study evaluating FOLFIRI + Durvalumab ± Tremelimumab in second-line of patients with advanced gastric cancer. Dig Liver Dis. 2021 Apr;53(4):420-426. doi: 10.1016/j.dld.2020.11.036.
- André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. J Clin Oncol. 2022 Aug 15:JCO2200686. doi: 10.1200/JCO.22.00686.
- Al-Batran S-E, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, Homann N, Schenk M, Lindig U, et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 4003-4003.
- Stein A, Paschold L, Tintelnot J, Goekkurt E, Henkes SS, Simnica D, et al. Efficacy of Ipilimumab vs FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in Patients With Previously Untreated ERBB2-Positive Esophagogastric Adenocarcinoma: The AIO INTEGA Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022 Aug 1;8(8):1150-1158. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2228.

Vloga zaviralcev imunskih kontrolnih točk pri zdravljenju raka neznanega izvora
The role of immune checkpoint inhibitors in the treatment of cancer of unknown origin

doc. dr. Erika Matos, dr.med.[1,2], Kaja Cankar, dr.med.[1,2]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Rak neznanega izvora (RNI) je histološko potrjen rak, pri keterem anatomski izvor kljub izčrpni diagnostiki ostane nerazpoznan. Trenutno nimamo dokazov, da bi identifikacija tkivnega izvora RNI in usmerjeno zdravljenje izboljšalo preživetje bolnikov, v primerjavi z empiričnim zdravljenjem, je pa pomembno, da v skupini bolnikov z RNI identificiramo in ustrezno zdravimo tiste bolnike, ki jih uvrščano v prognostično ugodno skupino. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so učinkovita zdravila za zdravljenje malignih bolezni različnega izvora. V literaturi najdemo anekdotične opise učinkovitosti te skupine zdravil tudi pri bolnikih z rakom neznanega izvora (RNI). Rezultati edine do sedaj zaključene raziskave, ki je usmerjeno proučevala ZIKT pri bolnikih z RNI, NivoCUP, faza 2, kažejo na potencialno učinkovitost nivolumaba pri bolnikih z RNI. Objektivni odgovor je bil dosežen pri 21,4% bolnikov, med njimi tudi tistih z verjetno kemo-rezistentnimi tumorji, pri nekaterih bolnikih so bili odgovori na zdravljenje dolgotrajni. Rezultati sicer potrebujejo potrditev z obsežnejšo, randomizirano raziskavo. Pembrolizumab je trenutno edini ZIKT, ki ima s strani ameriške regulatorne organizacije (FDA) odobritev za agnostično zdravljenje v primeru dokazane okvare proteinov za popravljanje neujemanja oz. visoke mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H/MMRd) ali visokem tumorskem bremenu v DNK tumorske celice (TMB-H). Potrebujemo še dodatne prediktivne bio-markerje, s pomočjo katerih se bomo bolj zanseljivo odločali o optimalnem zdravljenju bolnikov z RNI.

Ključne besede: rak neznenega izvora, zaviralci imunskih kontrolnih točk, agnostično zdravljenje

Abstract

Cancer of unknown primary (CUP) is a histologically confirmed cancer in which the anatomical origin remains unrecognized despite comprehensive diagnostics. Currently, we have no evidence that identification of the tissue of origin of CUP and targeted treatment would improve patient survival, compared to empiric treatment, but it is important to identify and appropriately treat those patients with CUP who belong to a prognostically favorable group. Immune check point inhibitors (ICI) are effective drugs for the treatment of malignancies of various origins. In the literature, we find anecdotal case reports of the effectiveness of this drug group in patients with CUP. The results of the only study completed so far, that focused on ICI in patients with RNI, NivoCUP, phase 2, indicate the potential efficacy of nivolumab in patients with CUP. An objective response was achieved in 21.4% of patients, including those with probably chemo-resistant tumors, in some patients' responses to treatment were long-lasting. However, the results need to be confirmed by a larger, randomized study. Pembrolizumab is currently the only ICI approved by the American Food and Drug Administration (FDA) for agnostic treatment in the case of proven mismatch repair proteins, high microsatellite instability (MSI-H/MMRd) or high tumor burden in tumor cell DNA (TMB-H). We still need additional predictive bio-markers, with the help of which we will more reliably decide on the optimal individual treatment of patients with CUP.

Keywords: cancer of unknown primary, immune check point inhibitors, agnostic treatment

1. Uvod

Rak neznanega izvora (RNI) je histološko potrjen rak, pri katerem anatomski izvor kljub izčrpni diagnostiki ostane neodkrit. Minimalen nabor preiskav, ki jih je potrebno opraviti pri posameznem bolniku z maligno boleznijo neznanega izvora (angl. malignancy of unknown primary; MUO), preden zaključimo, da gre za »pravi« RNI, je natančno opredeljen v smernicah ESMO. Le te so bile nazadnje posodobljene v letu 2015, kar kaže na dejstvo, da na področju obravnave teh bolnikov v zadnjih letih ni bilo pomembnega

napredka in da RNI ostaja trd diagnostičen in predvsem terapevtski oreh. RNI predstavlja 2-5% vseh rakov.V 75% se izvor bolezni okrije na obdukciji, tumor je v tem primeru običajno zelo majhen (<1cm), najpogosteje pa ga najdemo v pljučih ali zgornjih prebavilih. Gre za heterogeno skupino bolezni, ki pa imajo nekaj skupnih lastnosti. So slabo diferencirani, bolezen je ob postavitvi diagnoze razsejana, ima nepredvidljiv vzorec metastaziranja. Značilen je tudi agresiven potek in slab odziv na citostatsko zdravljenje. Ko govorimo o RNI imamo v mislih karcinom neznanega izvora, to pomeni, da sem ne štejemo sarkomov, limfomov in malignega melanoma. Ključni deležnik v diagnostičnem postopku je patolog, katerega naloga je v veliki meri odvisna od količine in kakovosti tumorskega vzorca.

2. Prognostične skupine RNI

Bolnike z RNI delimo v dve prognostični skupini. Prognostično ugodna skupina predstavlja le okrog 15% vseh bolnikov in vključuje naslednje specifične entitete: bolniki z nevroendokrinimi karcinomi neznanega izvora, ženske s karcinozo peritoneja (serozni papilarni tip) in ženske z izolirano prizadetostjo bezgavk v aksili, bolnike s ploščatoceličnimi karcinomi v bezgavkah na vratu (razen supraklavikularno), bolnike s kolorektalnim profilom RNI (IHK ali molekularno), moške z blastnimi zasevki v skeletu z ali brez povišane vrednosti PSA, bolnike s ploščatoceličnimi karcinomi v ingvinalnih bezgavkah (izolirano), bolnike s slabo diferenciranim karcinomom v bezgavkah v osrednji liniji (germinalno celični tumorji) in zelo redke bolnike z eno samo metastatsko lokalizacijo. Prognoza teh bolnikov je ob ustreznem zdravljenju primerljiva prognozi bolnikov z razsejanim rakom najverjetnejšega izvora. Večino bolnikov z RNI uvrščamo v prognostično neugodno skupino. Njihovo preživetje je slabo, živijo le nekaj mesecev in za številne bolnike iz te skupine je zdravljenje usmerjeno v najboljše možno podporno zdravljenje (angl. best supportive care). Kliničnih raziskav, ki so se osredotočale na učinkovitost različnih citostatskih shem izključno pri bolnikih z RNI iz slabe prognostične skupine, je malo. Preskušale so učinkovitost različnih shem, večinoma kombinacije dveh citostatikov. Rezultati so bili slabi, na zdravljenje je odgovorilo do 20% bolnikov, preživetje je ostalo slabo, večinoma manj kot eno leto. Za najučinkovitejšo se je izkazala kombinacija derivata platine s paklitakselom ali gemcitabinom, zato danes kombinacijo uporabljamo kot standardno empirično sistemsko zdravljenje bolnikov z RNI.

3. Molekularna diagnostika in iskanje izvora pri RNI

Novejše molekularne diagnostične metode, kot je analiza genskega izražanja tumorskih celic, izdelava profila miRNA, metilacijskega statusa DNA, je vlila novo upanje, da bomo s prepoznavo najverjetnejšega tkivnega izvora bolezni bolnike lahko zdravili bolj usmerjeno in bomo zato bolj učinkoviti. S temi metodami lahko odkrijemo najverjetnejši izvor bolezni pri več kot 80% bolnikov. Strategija je bila preverjena v obsežni klinični raziskavi faze 3, GEFCAPI 04, katere rezultati so bili objavljeni v letu 2019 in so bili, na presenečenje številnih, negativni. Čas do napredovanja bolezni, kar je bil primarni cilj raziskave, ni bil statistično pomembno daljši za bolnike, ki so bili zdravljenji glede na najverjetnejši izvor bolezni, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali empirično citostatsko zdravljenje, kombinacijo gemcitabina in cisplatina. Najpogosteje prepoznan tkivni izvor bolezni so bila zgornja prebavila, hipernefrom in karcinom pljuč. Raziskovalci so zaključili, da je dobljeni rezultat raziskave najverjetneje posledica dejstva, da je imel velik delež bolnikov v raziskavi tumorje, za katere tudi sicer ne poznamo učinkovitega zdravljenja in bi neodvisno od randomizacije prejeli citostatsko zdravljenje na osnovi platine. Zaključili so, da je iskanje najverjetnejšega tkivnega izvora kljub negativnemu rezultatu pomembno in verjetno povezano z boljšim izhodom bolezni pri nekaterih podskupinah bolnikov, kot so npr. bolniki s kolorektalnim profilom RNI, profilom hipernefroma in pljučnega raka, kar je potrdila tudi kasneje opravljena meta analiza. Vključevala je 5 kliničnih raziskav, skupno 1114 bolnikov z RNI. Tudi meta analiza je pokazala, da zdravljenje glede na najverjetnejši izvor bolezni za celotno skupino bolnikov ni bilo povezno z daljšim preživetjem. Vendar pa je bilo na osnovi tega izbrano usmerjeno zdravljenje učinkovitejše za bolnike z verjetno kemo-senzitivnimi tumorji (rak dojk, pljuč, sečnega mehurja, pljuč, ovarijev in kolorektalni rak).

4. Zdravljenje RNI

V zadnjih letih je vse več bolnikov z RNI zdravljenih z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT); nekateri v okviru kliničnih raziskav, drugi v okviru s strani ameriške regulatorne agencije za zdravila (FDA)

odobrene indikacije za agnostično zdravljenje, večina »off-label«. Obsežno genomsko profiliranje, ki temelji na naslednji generaciji sekvencioniranja genoma, je omogočilo vpogled v najbolj diskretne spremembe, ki jih nosi dedni zapis celice, tudi tumorske. S to metodo iščemo molekularne posebnosti v dednem zapisu tumorske celice in za nekatere od njih že poznamo usmerjeno zdravljenje. Glede na agresivno obnašanje večine RNI bi v dednem zapisu teh tumorjev pričakovali izrazito nestabilnost, številne napake in s tem povezane patološke produkte, neoantigene. Znano je, da so tumorji z okvaro v proteinih za popravljanje neujemanja baznih parov (dMMR) in tumorji z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-H) ter visokim mutacijskim bremenom (TMB-H) bolj imunogeni, zato pri takšnih tumorjih pričakujemo dobrobit od zdravljenja z ZIKT. Ti tumorji imajo pogosto tudi visoko izraženost PD-L1 in so bogato infiltrirani z imunskimi celicami (tumor infiltrirajoči limfociti; TILs). Imunsko mikro-okolje RNI je slabo poznano. Raziskave kažejo, da je le pri slabi tretjini RNI izražen eden od potencialnih prediktivnih bio-markerjev odgovora na zdravljenje z ZIKT. Najpogosteje gre za visoko izraženost PD-L1, precej manj pogosto TMB-H in presenetljivo redko, v le 1-2% MSI-H. V maju 2017 je FDA odobrila prvo zdravilo iz skupine ZIKT, pembrolizumab, za zdravljenje solidnih in neoperabilnih/metastatskih rakov z dokazano dMMR ali MSI-H. Zdravilo je bilo odobreno na osnovi izsledkov zdravljenja bolnikov, ki so bili vključeni v pet kliničnih raziskav s tem zdravilo. Večina vključenih je bila bolnikov s kolorektalnim rakom, vendar so bili med njimi tudi bolniki z redkimi raki in RNI. Pri 149 bolnikih z dMMR/MSI-H so ugotavljali skoraj 40% delež celokupnih odgovor, pri več kot treh četrtinah je odgovor trajal več kot 6 mesecev. Dobro leto za tem se je indikacija za t.i. agnostično zdravljenje s pembrolizumabom na osnovi podatkov klinične raziskave Keynote 158 razširila še na tumorje s TMB-H. Pri teh bolnikih so ugotavljali celokupni odgovor pri 30% v primerjavi z le 6% pri bolnikih brez dokazanega TMB-H, neodvisno od izvora bolezni.
Do danes imamo na voljo rezultate le ene zaklučene klinične raziskave, ki je ciljano ugotavljala učinkovitost zdravljenja z ZIKT pri bolnikih z RNI. Raziskava NivoCUP je multicentrična, nerandomizirana raziskava faze 2, v kateri so ugotavljali učinkovitost zdravljenja z nivolumabom pri bolnikih z RNI iz slabe prognostične skupine. V raziskavo je bilo vključenih skupno 56 bolnikov, 45 predhodno že zdravljenih, za 11 bolnikov pa je bilo to prvo sistemsko zdravljenje. Delež celokupnih odgovorov je bil 21,4%, pri 5,4% so ugotavljali popolni odgovor, srednje preživetje je bilo slabih 16 mesecev. Učinkovitost zdravljenja so analizirali glede na najverjetnejši tkivni izvor bolezni, glede na stopnjo infiltracije tumorja s TILs, dokazano dMMR, MSI-H in TMB-H. Najverjetnejši izvor bolezni so ugotavljali z metodo NGS in na osnovi tega bolnike razdelili v skupino s kemo-senzitivnimi tumorji in skupino s kemo-rezistentnimi tumorji. Glede časa do napredovanja bolezni in celokupnega preživetja med skupina ni bilo pomembne razlike (HR 0,90 za čas do napredovanja bolezni in HR 1,2 za celokupno preživetje). Delež celokupnih odgovorov je bil višji za tumorje z visoko izraženostjo PD-L1, nakazoval se je tudi boljši odgovor na zdravljenje in daljše preživetje pri bolnikih, katerih tumorji so bilo intenzivneje infiltrirani s TILs (CD4+, CD8+, FOXP3+). Bolniki s TMB-H (TMB≥ 7,75 mut/Mb) so imeli daljši čas do napredovanja bolezni in daljše preživetje. Zaključek raziskave je bil, da je nivolumab obetavno zdravilo za bolnike z RNI, tudi za tiste z verjetno kemo-rezistentnimi tumorji. Rezultate pa je potrebno preveriti v širše zastavljeni klinični raziskavi.
Kliničnih raziskav, ki so usmerjene na zdravljenje bolnikov z RNI je zelo malo. Trenutno so aktivne 4 klinične raziskave faze 2, katerih cilj je ugotoviti vlogo ZIKT pri teh bolnikih: CUPISCO, CheCUP, CUPem, CUP. Največ si obetamo od rezultatov raziskave CUPISCO, ki primerja učinkovitost in varnost tarčnega zdravljenje ali zdravljenje z ZIKT, izbranega na osnovi molekularne analize tumorja, v primerjavi z empiričnim citostatskim zdravljenjem na osnovi platine. Prve rezultate pričakujemo sredi leta 2024.

5. Zaključek

ZIKT so učinkovita zdravila za zdravljenje rakastih bolezni različnih izvorov. V literaturi najdemo tudi opise učinkovitosti te skupine zdravil tudi pri bolnikih z RNI. FDA je odobrila zdravljenje s pembrolizumabom kot agnostično zdravljenje za solidne rake z dokazano dMMR/MSI-H ali TMB-H neodvisno od izvora bolezni. To je trenutno edina uradna indikacija za zdravljenje RNI z ZIKT. Na voljo imamo tudi rezultate raziskave faze 2, NivoCUP, ki je usmerjeno proučevala učinkovitost nivolumaba pri RNI. Rezultati so vzpodbudni in nakazujejo učinkovitost, vendar bo pred odobritvijo uporabe nivolumaba le te potrebno potrditi v obsežnejši raziskavi. Potrebujemo tudi dodatne prediktivne bio-markerje, s pomočjo katerih se bomo bolj zanseljivo odločali o optimalnem zdravljenju bolnikov z RNI.

Literatura

- Olivier T, Fernandez E, Labidi-Galy I, Dietrich PY, Rodriguez-Bravo V, Baciarello G et al. Redefining cancer of unknown primary: Is precision medicine really shifting the paradigm? Cancer Treat Rev. 2021; 97:102204. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102204.
- Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Committee. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep; 26(Suppl 5): v133-8. doi: 10.1093/annonc/mdv305.
- Losa F, Fernández I, Etxaniz O, Giménez A, Gomila P, Iglesias L et al. SEOM-GECOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021). Clin Transl Oncol. 2022; 24:681-692. doi: 10.1007/s12094-022-02806-x.
- Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, Minami H, Ueda H, Takiguchi Y et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. Ann Oncol. 2022; 33:216-226. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.009.
- Pauli C, Bochtler T, Mileshkin L, Baciarello G, Losa F, Ross JS et al. A Challenging Task: Identifying Patients with Cancer of Unknown Primary (CUP) According to ESMO Guidelines: The CUPISCO Trial Experience. Oncologist. 2021; 26:e769-e779. doi: 10.1002/onco.13744.

Mikrobiom in imunoterapija
Microbiome and immunotherapy

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.[1,2]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Črevesna mikrobiota ima ključno vlogo tako pri vzdrževanju človekovega zdravja kot razvoju boleznih, predvsem kroničnih in tudi raka. Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk je učinkovito pri različnih rakih pri različnih rakih, kot so melanom, pljučni rak, rak ledvic, vendar le v eni tretjini bolnikov. Modulacija črevesne mikrobiote s ustrezno prehrano, probiotiki s prebiotiki, kot tudi z genetsko modifikacijo mikrobiote in fekalno transplantacijo črevesne mikrobiote poveča protitumorski imunski odziv in s tem učinkovitost imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Ključne besede: črevesna mikrobiota, imunoterapija, zaviralci imunskih kontrolnih točk, modulacija mikrobiote, fekalna transplantacija črevesne mikrobiote

Abstract

The gut microbiota plays a key role in maintaining human health and in the development of diseases, especially chronic diseases and cancer. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors is effective in a variety of cancers such as melanoma, lung cancer, kidney cancer, but only in one third of patients. Modulation of the gut microbiota by appropriate nutrition, probiotics with prebiotics, as well as by genetic modification of the microbiota and faecal microbiota transplantation increases the anti-tumour immune response and thus the efficacy of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors.

Keywords: gut microbiota, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, microbiota modulation, faecal transplantation of gut microbiota

1. Uvod

Črevesni mikrobiom (GM) se nanaša na genetsko sestavo vseh mikrobov, ki obstajajo v človeškem prebavnem traktu, vključno z bakterijami, virusi, kvasovkami, protozoji, glivami in arhejami. GM vsebuje približno 100 bilijonov mikroorganizmov, ki kodirajo več kot tri milijone genov, kar predstavlja 150-krat večji genom, kot je genom človeškega telesa. Proizvajajo na tisoče metabolitov, ki nadomeščajo ali modulirajo številne funkcije človeškega gostitelja. Pokazalo se je, da sestavine GS vplivajo na in gostiteljevim imunskim sistemom na načine, ki vplivajo na fiziološko homeostazo in razvoj bolezni. Normalno človeško GM sestavljata dve glavni skupini, in sicer Bacteroidetes in Firmicutes. Razvoj GM se začne že zgodaj, v neonatalni dobi, ko naj vplivajo materini dejavniki. Različni dejavniki nato vplivajo na kolonizacijo GM, vključno z načinom poroda, materinimi in dojenčkovo perinatalno izpostavljenost antibiotikom, v nadaljnjem življenju način življenja, s prehrano in razvadami, vplivom okolja, geografske lege, boleznimi in zdravili, vključno z antibiotiki, in s starostjo pogojenimi dejavniki kot npr. menopavza. Vsi ti dejavniki določajo sestavo in raznovrstnost črevesne mikrobiote.

2. Črevesna mikrobiota (ČG) in imunski odziv

ČM ima 3 glavne funkcije, strukturno, metabolno in zaščitno, povezano z imunskim sistemom posameznika. Porušeno ravnovesje ČM v disbiozi. Vodi nastanek različnih kroničnih bolezni, kardiovaskularnimi, avtoimunske in nevrološkimi,,metabolnimi, in tudi raka. Za motnje občutljivega ravnovesja komenzalnih bakterij v disbioza, je značilna manjša raznolikost in manjša stabilnost bakterij. Takšno neravnovesje lahko vodi do oslabljenega lokalnega, loko- regionalni in sistemski imunski odziv zaradi porušitve sluzničnih pregrad, sprememb v signalnih poteh, izločanju citokinov,… Kako kompleksna

je interakcija med črevesnim mikrobiomom, imunskim sistemom posameznika in tumorskim mikrobiomom, lahko vidimo v primeru nastanka karcinoma debelega črevesja.
Podatki iz predkliničnih in kliničnih raziskav dokazujejo, da lahko črevesna mikrobiota modulira protitumorsko odpornost in vpliva na učinkovitost sistemske onkološke terapije, predvsem pa imunoterapije, z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Nekateri sevi ČM delujejo imunostimulativno in se obogatijo med učinkovito imunoterapijo s posledičnim objektivnim odgovorom na zdravljenje, drugi sevi so imunosupresivni in se obogatijo med neučinkovito imunoterapijo.
Dešifriranje osnovnih mehanizmov razkriva, da črevesna mikrobiota na različne načine reprogramira imunogenost tumorskega mikrookolja (TME) in s tem poveča protitumorski imunski odziv s prirojenim in pridobljenim imunskim odzivom z vključevanjem prirojenih in/ali prilagodljivih imunskih celic. Zlasti eden od glavnih načinov ki ga črevesna mikrobiota uporablja za modulacijo protitumorske imunosti, so metaboliti, majhne molekule ki se lahko razširijo z začetne lokacije v črevesju ter vplivajo na lokalni in sistemski protitumorski imunski odziv za spodbujanje učinkovitosti ZIKT. Mehanistično raziskovanje zagotavlja nova spoznanja za razvoj racionalnih na mikrobioti temelječih terapevtskih strategij z manipulacijo črevesne mikrobiote, kot so fekalna transplantacija mikrobiote (FMT), probiotiki, in specifičnih mikrobnih metabolitov, da bi povečali učinkovitost ZIKT.

S sedanjim zdravljenjem številnih vrst raka ne moremo pozdraviti, predvsem zaradi sposobnosti raka, da se izogne imunskemu nadzoru, ki so posledica oslabljenega delovanja imunskega sistema. V zadnjih nekaj letih je raziskovanje uravnavanja imunskega odziva s pomočjo imunskih kontrolnih točk privedlo do preboja na področju terapevtskega na področju onkologije, kar je prineslo upanje mnogim bolnikom z rakom. Imunoterapija raka ponovno aktivira imunsko funkcijo imunskih celic z blokiranjem imunskih kontrolnih točk, s čimer ponovno vzpostavi protitumorsko delovanje imunskih celic. Vsi bolniki ne odgovorijo na zdravljenje z imunoterapijo, objektivni odgovor dosežemo pri eni tretjini bolnikov, s kombinirano imunoterapijo pri okoli polovici bolnikov. Z imunskim sistemom povezani neželeni učinki so pogost zaplet pri blokadi kontrolnih točk, ki jih lahko povzročijo fiziološke vloge imunskih kontrolnih točk pri uravnavanju adaptivne imunosti in preprečevanju avtoimunosti. Rezistenca na imunoterapijo z ZIKT in z njimi povezani imunsko pogojeni neželeni učinki so posledica neravnovesju imunskega sistema, ki ga povzročajo ZIKT. Raziskave o črevesni mikrobioti so razjasnile odnos med presnovno in imunsko interakcijo med mikrobioto in gostiteljem. Tako se v prihodnosti pričakuje, da bo črevesna mikrobiota postala biomarker za napovedovanje učinkovitosti. ZIKT. Metoda sekvenciranja 16S rRNA ali DNK oz. metagenomike nam omogoča pridobitev več informacij o samem črevesnem mikrobiomu in razkrile nekatere možne imunske funkcije črevesne mikrobite, kot na primer, da lahko črevesna mikrobiota učinkovito poseže v delovanje imunoterapije z ZIKT in zmanjša pojavnost neželenih učinkov. Črevesna mikrobiota ne le uravnava imunsko delovanje telesa, temveč tudi optimizira terapevtski učinek zaviralcev imunskih kontrolnih točk in tako zmanjšuje možnost neželenih učinkov, zato lahko z manipuliranjem črevesne mikrobiote povečamo učinkovitost zaviralcev imunskih kontrolnih točk in zaobidemo rezistenco nanje ter in zmanjšamo pojav neželenih učinkov zdravljenja.
Rezultati prospektivnih kliničnih raziskav iz leta 2019 in 2020 so potrdili pomembno povezavo med črevesno mikrobioto in učinkovitostjo ZIKT pri različnih rakih, kot so nedrobnocelični karcinom pljuč, melanom, ledvični karcinom in drugih. Hkrati pa so tudi analize iz retrospektivnih kliničnih raziskav pokazale povezavo antibiotikov z zmanjšanim preživetjem in oslabljenim odzivom na ZIKT pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji, kar potrjuje vzročno povezavo med disbiozo, ki jo povzročajo antibiotiki, in slabo terapevtsko učinkovitostjo ZIKT.

3. Modulacija črevesne mikrobiote

Imamo več možnosti modulacije črevesne mikrobiote za povečanje učinkovitost imunoterapije z ZIKT. Ena najpomembnejših je modulacija s prehrano in načinom življenja, ki vključuje telesno aktivnost, opustitev škodljivih razvad in izogibanje določenim zdravilom, kot so npr.antibiotiki. Nadalje vnos probiotikov z mikrobioto, ki z aktivacijo določenih imunskih celic poveča imunski odziv in tako učinkovitost imunoterapije, in vnos genetsko modificirane mikrobiote ali njenih metabolitov s koristnimi lastnostmi, ki povečajo učinkovitost imunoterapije. Eden od učinkovitejših načinov pa je fekalna transplantacija črevesne mikrobiote bolnikov s popolnim odgovorom na imunoterapijo, bolnikom, tako imenovanim »non-responders«, ki niso odgovorili na imunoterapijo, po predhodni pripravi.

V poteku je več kliničnih raziskav faze 1 in 2 z modulacijo črevesne mikrobiote FMT za povečanje učinkovitosti imunoterapije in za preprečitev pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov imunoterapije.

V prihodnosti bosta pomembni dve glavni strategiji modulacije črevesne mikrobiote v onkologiji, s prehransko modulacijo in primerno selekcijo mikrobiote za določitev najprimernejše sestave za najboljši terapevtski učinek. Pomembno je interdisciplinarno sodelovanje različnih strok za načrtovanje predkliničnih in nato kliničnih raziskav faze 1, 2 in 3 s pomočjo umetne inteligence in nato prenos rezultatov in znanj raziskav v redno klinično prakso.

3. Zaključek

Črevesna mikrobiota ima pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka, kot tudi moduliranju odgovora na sistemsko onkološko zdravljenje, predvsem imunoterapije z ZIKT in z imunoterapijo povezanih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Določanje napovednega pomena podpisa mikrobiote z metagenomskim sekvenciranjem in bioinformatiko, in genetsko modificiranje mikrobiote bo imelo v prihodnosti pomembno vlogo v zdravljenju raka.

Literatura

- Lee KA, Luong MK, Shaw H, Nathan P, Bataille V, Spector TD. The gut microbiome: what the oncologist ought to know. Br J Cancer. 2021 Oct;125(9):1197-1209.
- Li W, Deng Y, Chu Q, Zhang P. Gut microbiome and cancer immunotherapy. Cancer Lett. 2019 Apr 10; 447:41-47.
- Dai Z, Fu J, Peng X, Tang D, Song J. Intestinal Microbiota: The Driving Force behind Advances in Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel). 2022 Sep 30;14(19):4796.
- Dai Z, Zhang J, Wu Q, Fang H, Shi C, Li Z, et al. Intestinal microbiota: a new force in cancer immunotherapy. Cell Common Signal. 2020 Jun 10;18(1):90.
- Stancu AL. Gut Microbiome and the Response to Immunotherapy in Cancer. Discoveries (Craiova). 2018 Sep 30;6(3): e84.
- Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Faecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. Science. 2021 Feb 5;371(6529):602-609.
- Lu Y, Yuan X, Wang M, He Z, Li H, Wang J, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. J Hematol Oncol. 2022 Apr 29;15(1):47.
- Bredin P, Naidoo J. The gut microbiome, immune check point inhibition and immune-related adverse events in non-small cell lung cancer. Cancer Metastasis Rev. 2022 Jun;41(2):347-366.
- Liang H, Jo JH, Zhang Z, MacGibeny MA, Han J, Proctor DM, et al. Predicting cancer immunotherapy response from gut microbiomes using machine learning models. Oncotarget. 2022 Jul 19; 13:876-889.

Imunsko pogojeni neželeni učinki
Immune-related adverse events

Nežka Hribernik, dr. med.[1,2]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Specifično sistemsko onkološko zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk dokazano podaljša celokupno preživetje in izboljša kakovost življenja bolnikov z različnimi vrstami raka. Število bolnikov, ki se zdravi s to vrsto imunoterapije, strmo narašča. Zaviralci imunskih nadzornih točk lahko povzročijo posebno vrsto neželenih učinkov, imenovanih imunsko pogojeni neželeni učinki. Ti so posledica prekomerne aktivacije imunskega sistema. Lahko privedejo do resnih in celo življenje ogrožajočih zapletov, čeprav so v večini blage do zmerne stopnje. Prizadet je lahko kateri koli organ. Ključno pri njihovi obravnavi ostaja hitra prepoznava, ustrezno zdravljenje in večje ozaveščanje med kliniki različnih področij in bolniki ter njihovimi svojci.

Ključne besede: imunoterapija, zaviralci imunskih nadzornih točk, imunsko pogojeni neželeni učinki

Abstract

Specific systemic oncology treatment with immune checkpoint inhibitors has been proven to prolong overall survival and improve the quality of life of patients with various types of cancer. The number of patients being treated with this type of immunotherapy is increasing rapidly. Immune checkpoint inhibitors can cause a special type of side effects called immune-related side effects. These are the result of excessive activation of the immune system. They can lead to serious and life-threatening complications, although most are mild to moderate. Any organ can be affected. Rapid recognition, appropriate treatment and greater awareness among clinicians of various fields and patients and their relatives remain the key to their treatment.

Keywords: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-related side effect

1. **Uvod**

Na področju specifičnega sistemskega onkološkega zdravljenja je ena izmed pomembnejših načinov zdravljenja v zadnjih letih zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZIKT). Način delovanja je drugačen od delovanja citostatskega zdravljenja, saj se učinek doseže preko reaktivacije bolnikovega lastnega imunskega sistema, ki je zavrt zaradi raka. To zdravljenje se je prvo izkazalo za učinkovito pri bolnikih z metastatskim melanomom, kjer je dokazano podaljšalo celokupno preživetje. Prva registracija za uporabo ZIKT v klinični praksi je bila leta 2011, ko je bilo registrirano CTLA-4 protitelo ipilimumab za zdravljenje metastatskega malignega melanoma. Od takrat dalje je bilo pozitivnih veliko kliničnih raziskav, ki so vodile v registracijo zdravljenja z imunoterapijo s PD-1, PD-L1, CTL-4 protitelesi ali kombinacijo PD-1 in CTL-4 protiteles pri napredovalih metastatskih rakih drugih področij. V letu 2018 je bila imunoterapija s PD-1 protitelesi prvič registrirana tudi v dopolnilnem zdravljenju, in sicer za kožni melanom stadija III. Od takrat dalje je vedno več indikacij za dopolnilno zdravljene z ZIKT. V klinični praksi se onkologi srečujemo z novo skupino neželenih učinkov ZIKT, imenovanih imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU).

2. Mehanizem nastanka imunsko pogojenih neželenih učinkov

Tekom zdravljenja z ZIKT se poveča število T limfocitov (CD8+ celice), tako tumor-specifičnih, ki povzročijo proti-tumorski učinek, kot tudi avtoreaktivnih T celic, ki lahko povzročijo avtoimunski odgovor. Ta avtoimunski odgovor imenujeno imunsko pogojen neželen učinek (ipNU), ki se bistveno razlikuje od neželenih učinkov drugega specifičnega onkološkega sistemskega zdravljenja, kot je kemoterapija.

Avtoreaktivne T celice lahko infiltrirajo katerikoli organ v telesu, zato je spekter neželenih učinkov zelo širok. Najpogosteje so prizadeti organi, ki so najbolj infiltrirani s T limfociti, kot sta koža in prebavni trakt. Drugi pogosteje prizadeti organi so endokrine žleze, pljuča in jetra. Ostali so redkejši, vendar so lahko zelo resni in življenje ogrožujoči.

3. Incidenca in kinetika imunsko pogojenih neželenih učinkov

V primerjavi s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili imajo bolniki ob imunoterapiji manj neželenih učinkov. Večina ipNU se pojavi med 6. in 12. tednom od začetka zdravljenja, čeprav strogega pravila ni in jih lahko pričakujemo kadarkoli. Lahko se razvijejo že nekaj dni po prvi infuziji, tekom mesecev prejemanja zdravljenja, lahko pa se pojavijo tudi po zaključenem zdravljenju.

Vrsta stranskih učinkov je različna glede na vrsto protitelesa. Ob anti-CTLA-4 mono-imunoterapiji so ipNU načeloma pogostejši in višje stopnje v primerjavi z PD-(L)1 zaviralci, predvsem sta pogostejša kolitis in hipofizitis. Najvišja pojavnost ipNU je prisotna pri kombinaciji ZIKT z anti-CTLA-4 in anti-PD-1, kjer je incidenca resnih ipNU stopnje 3 in 4 od 40% do 50%. Pojavnost ipNU ni odvisna le od vrste ZIKT, časa in režima prejemanja zdravljenja, ampak tudi od lastnosti posameznega bolnika ter vrste raka. Kadilci in bolniki s pridruženimi pljučnimi boleznimi so tako bolj ogroženi za pojav pnevmonitisa. Pri bolnikih z melanomom se pogosteje razvije vitiligu podoben kožni stranski učinek kot pri drugih rakih. Bolniki, ki že imajo avtoimuno bolezen so bolj ogroženi za prehodno poslabšanje le-te in pojav ipNU na splošno. Avtoimuna bolezen ni absolutna kontraindikacija za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo, vendar mora biti pred uvedbo ZIKT avtoimuna bolezen v stabilni fazi. Zdravljenje teh bolnikov je potrebno voditi v sodelovanju s subspecialisti drugih strok.

Čeprav je večina ipNU blage do zmerne stopnje, so možni tudi resni in občasno življenje ogrožajoči ipNU. V literaturi poročajo o 0,3% do 2% smrtnosti ob tej vrsti zdravljenja. Življenje ogrožujoči ipNU se ponavadi razvijejo zelo zgodaj tekom zdravljenja, običajno v prvih 40 dneh od uvedbe. Najvišja smrtnost je bila opisana pri bolnikih, ki so ob ZIKT razvili miokarditis, ki je sicer izjemno redek ipNU, opazovana smrtnost je bila kar 40%.

4. Obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov

Ameriško združenje za klinično onkologijo (ASCO), Evropsko združenje za medicinsko onkologijo (ESMO), Združenje za imunoterapijo raka (SITC) ter druge organizacije so izoblikovale natančna priporočila za obvladovanje ipNU, ki so prosto dostopna na njihovih internetnih straneh. Smernice podajajo jasna navodila glede možnih diferencialnih diagnoz (npr. okužba, progres raka, pljučna embolija,...), vrste priporočenih imunosupresivnih zdravil in trajanja zdravljenja.

Za učinkovito obvladovanje ipNU je v prvi vrsti potrebna zgodnja prepoznava in čim prejšnje ustrezno zdravljenje. Pred odločitvijo o nadaljnji obravnavi določimo stopnjo neželenega učinka po CTCAE kriterijih. Zdravilo izbora so kortikosteroidi, odmerek in način vnosa sta odvisna od resnosti ipNU. Če je predvideno dolgotrajnejše zdravljenje s kortikosteroidi, je svetovana protimikrobna profilaksa proti pnevmocisti ter nadomeščanje kalcija in vitamina D. V primeru ipNU, ki so odporni na kortikosteroide, se uporablja druga imunosupresivna zdravila, kot so infliksimab, mikofenolat... Za uspešno obvladovanje resnejših ipNU je potrebno sodelovanje s subspecialisti drugih strok, kot so gastroenterologi, pulmologi, revmatologi, kardiologi, dermatologi in drugi.

V primeru blagih in zmernih ipNU (stopnje 1 in 2) se v večini primerov z ZIKT lahko nadaljuje, pri resnih in življenje ogrožujočih (stopnje 3 in 4) pa je praviloma treba zdravljenje trajno prekiniti.

5. Zaključek

Pri obravnavi onkoloških bolnikov je uporaba ZIKT del standardne klinične prakse. Za doseganje optimalne koristi tega zdravljenja je izjemnega pomena pravočasna prepoznava in uspešno obvladovanje

ipNU. Ti lahko zaradi svoje raznolike klinične slike ostanejo neprepoznani in nezdravljeni. Večja ozaveščenosti glede ipNU je potrebna na vseh nivojev medicinskih strok.

Literatura

- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 36:1714-1768.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, ' et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017 Nov 21;5(1):95.
- Postow MP, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 2018;378:158-68.
- Teufel A, Zhan T, Härtel N, Bornschein J, Ebert MP, Schulte N. Management of immune related adverse events induced by immune checkpoint inhibition. Cancer Lett. 2019 Aug 1;456:80 -87.
- Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C,; ESMO Guidelines Committee.. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.

Psevdoprogres: terapevtska zagata v imunoterapiji
Pseudoprogression: diagnostic dilemma in immunotherapy

Tadeja Skok, dr. med.[1,2], Nina Boc, dr. med.[1,2]
[1]Inštitut za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Sistemsko zdravljenje z imunoterapijo je v klinično prakso prineslo nove, atipične vzorce odgovorov solidnih tumorjev na zdravljenje ter tako vplivalo na radiološko oceno odgovora na terapijo. Psevdoprogres je opredeljen kot začetno povečanje bremena bolezni s kasnejšim zmanjšanjem. Pri hiperprogresu pride do hitrega povečanja tumorskega bremena, pogosto v povezavi s kliničnim poslabšanjem. Trenutno najbolj uporabljeni iRECIST kriteriji za oceno učinka imunoterapije so bili objavljeni leta 2017 ter temeljijo na osnovi kriterijev RECIST 1.1. Najpomembnejša razlika med osnovnimi RECIST kriteriji ter iRECIST kriteriji je uvedba dodatnih kontrolnih preiskav za potrditev napredovanja bolezni.
Ključne besede: novotvorbe/terapija, zaviralci imunskih kontrolnih točk/terapevtska uporaba, merila za oceno odziva pri solidnih tumorjih, tumorsko breme, napredovanje bolezni

Abstract

The systemic treatment of solid tumors with immunotherapy introduced novel and unconventional patterns of response, which subsequently altered the radiologic evaluation of tumor response. Pseudoprogression is characterized by initial increase in tumor burden followed by a decrease. Hyperprogression refers to a rapid disease progression associated with clinical decline. The iRECIST criteria, based on RECIST 1.1 criteria and published in 2017, are the most recent radiologic criteria for assessing tumor response to immunotherapy. The main difference between RECIST 1.1 and iRECIST criteria is the use of additional radiologic examination to confirm the disease progression.

Keywords: Neoplasms/therapy, Immune Checkpoint Inhibitors/therapeutic use, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Tumor Burden, Disease Progression

1. **Uvod**

Za standardizirano oceno učinka terapije pri solidnih tumorjih v radiologiji najpogosteje uporabljamo RECIST 1.1 kriterije iz leta 2009 (**R**esponse **E**valuation **C**riteria **I**n **S**olid **T**umors). Kriteriji predstavljajo kvalitativno in kvantitativno oceno učinka na citostatike ter temeljijo na konceptu tarčnih in netarčnih lezij. Radiološko oceno učinka terapije glede na kriterije uvrstimo v eno izmed 4 kategorij: popoln odgovor, delni odgovor, stabilna bolezen ali progres bolezni.
Imunoterapija se je v zadnjih letih izkazala za pomemben način sistemskega zdravljenja onkoloških bolnikov. Pri zdravljenju solidnih tumorjev z imunoterapijo se v primerjavi z drugimi oblikami sistemskega zdravljenja v klinični praksi pojavljajo novi in specifični vzorci odgovora na terapijo, med katere uvrščamo kasnejše zmanjšanje velikosti tumorja, mešani odziv, psevdoprogres in hiperprogres. Psevdoprogres je radiološko definiran kot začetno povečanje bremena bolezni zaradi povečanja velikosti lezije in/ali novonastalih patoloških lezij s kasnejšim zmanjšanjem tumorskega bremena. Pojavi se pri približno 5-10% bolnikov, glede na posamezne študije tudi do 15%. Psevdoprogres je pogostejši pri mlajših bolnikih ter je povezan z aktivacijo imunskega sistema. Hiperprogres je opredeljen kot ≥ 2-kratno povečanje tumorske rasti, ob tem je pogosto pridruženo klinično poslabšanje. Pojavi se pri 4-29% bolnikov ter je povezan s slabo prognozo.

2. iRECIST

Z nastopom imunoterapije v onkologiji smo v radiološki diagnostiki potrebovali nove kriterije, ki so se spreminjali od irRC (ang. *Immune Related Response Criteria*) in irRECIST do trenutno najbolj uporabljenih

prilagojenih kriterijev za ocenjevanje učinka na imunoterapijo – iRECIST (**I**mmune RECIST). Kriteriji iRECIST so bili objavljeni leta 2017 ter temeljijo na podlagi osnovnih kriterijev RECIST 1.1.
Osnovna načela definiranja tumorskih lezij kot merljivih ali nemerljivih in ocenjevanje tumorskih odzivov, ki se uporabljajo v iRECIST, ostajajo nespremenjena glede na kriterije RECIST 1.1. V iRECIST kriterijih pomeni imunski popolni odziv (iCR) izginotje vseh lezij, izmerjenih ali neizmerjenih, brez pojava novih lezij. Imunski delni odziv (iPR) je >30% zmanjšanje tumorskega bremena glede na izhodišče. Imunska progresivna bolezen (iUPD/iCPD) pomeni >20-odstotno povečanje obremenitve tumorja z najnižje zabeležene ravni, ki v določenih primerih zahteva potrditev. Vse ostalo velja za imunsko povezano stabilno bolezen (iSD). Pomembno je poudariti, da pojav nove lezije pri zdravljenju z imunoterapijo ne pomeni nujno progresa bolezni in se ne šteje v tumorsko breme, temveč se nove lezije opiše ločeno.
Najpomembnejša razlika med iRECIST in RECIST 1.1 kriteriji je uvedba dodatnega spremljanja za potrditev napredovanja bolezni. Vsak prvi progres bolezni po iRECIST kriterijih ocenimo kot nepotrjen progres iUPD (angl. *Unconfirmed Progression Disease*) ter v roku 4-8 tednov opravimo kontrolne preiskave. V primeru, da potrdimo napredovanje bolezni, to označimo kot potrjen progres bolezni iCPD (angl. *Confimed Progression Disease*).

3. Psevdoprogres

Psevdoprogres predstavlja izziv v sodobni onkologiji predvsem z vidika razlikovanja od »pravega« progresa. Pri ugotovljenem progresu bolezni je indicirana prekinitev zdravljenja z imunoterapijo ter zamenjava sistemskega zdravljenja. Napačna ocena odgovora na zdravljenje lahko pri bolnikih s psevdoprogresom kljub ugodnemu učinku imunoterapije vodi v prezgodnjo prekinitev zdravljenja. Najbolj natančna metoda za potrditev psevdoprogresa je tkivna biopsija in histopatološka preiskava. V klinični praksi za ugotavljanje psevdoprogresa najpogosteje uporabljamo neinvazivne radiološke in nuklearno-medicinske preiskave (CT, MRI in PET-CT).

Literatura

- Jia W, Gao Q, Han A, Zhu H, Yu J. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. Cancer Biol Med. 2019
- Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, Le Tourneau C, Borcoman E. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. BioDrugs. 2020
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017
- Park HJ, Kim KW, Pyo J, Suh CH, Yoon S, Hatabu H, Nishino M. Incidence of Pseudoprogression during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology. 2020

Prekinitev zdravljenja in reindukcija zdravljenja z imunskimi kontrolnimi točkami
Treatment discontinuation and rechallenge of immune checkpoint inhibitors

dr. Rok Devjak, dr.med.[1,2]
[1]Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
[2]Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so novejša oblika sistemskega zdravljenja, ki so povezani s potencialni razvojem imunsko pogojenih neželenih dogodkov (irAE). Po razrešenem irAE obstaja možnost ponovne uvedbe ZIKT. Z naraščenjem števila bolnikov, ki so primerni za zdravljenje z ZIKT, se povečuje tudi število podatkov o varnosti in učinkovitosti ponovne uvedbe ZIKT po nastalem irAE. V prisevku sta povzeti dve nedavni študiji, ki analizirata podatke o ponovni uvedbi ZIKT po razrešenem irAE.

Ključne besede: zaviralci imunskih kontrolnih točk, ZIKT, ponovna uvedba, imunsko pogojeni neželeni dogodek (irAE)

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are newer forms of systemic therapy associated with the potential development of immune-related events (irAEs). Pateients after resolved irAEs are candidates for ICIs rechallenge. As the number of patients eligible for ICIs therapy increases, so does the amount of data on the safety and efficacy of reinitiating ICIs after an irAE has occurred. Two recent studies analyzing data on rechallenge of ICIs after resolved irAE are summarized.

Keywords: immune checkpoint inhibitors (ICI), rechallenge, immune related adverse event (irAE)

1. Uvod

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so znatno izboljšali klinični izhod pri različnih tipih rakov v napredovalih stadijih in vsebolj tudi v zgodnjih stadijih. Število bolnikov, ki so zdravljeni z ZIKT, se nenehno povečuje in se tovrsten trend tudi pričakuje, saj se indikacije za uporabo nenehno širijo.
Uporaba ZIKT je povezana z imunsko pogojenimi neželenimi učinki (irAE), ki so potencialno hudi ali celo smrtni. Imunsko pogojeni neželeni učinki se najpogosteje pojavijo v črevesju, jetrih, pljučih, hipofizi, ščitnici in koži čeprav se lahko pojavijo tudi hudi neželeni učinku na srcu, živčnem sistemu in ostalih organih.

Večina irAE izzveni po prekinitvi z ZIKT in zdravljenju s steroidi. Trenutne onkološke smernice priporočajo trajno prekinitev ICI samo za najhujše irAE, ki so gradirane 4.stopnje po “Common Terminology Criteria for Adverse Events”. Načeloma je ponovna uvedba ZIKT po začasni prekinitvi v mnogih primerih možna, vendar so na voljo le omejeni podatki o varnosti ponovne uvedbe ZIKT po irAE. Nedavne študije ponovne uvedbe ZIKT v majhnih kohortah so poročale o stopnji ponovitve enakega irAE v razponu od 18 % do 42 %.(10-14) V teh kohortnih analizah so zajeti polnici zdravljeni z ZIKT iz skupine anti PD-1 ali anti PD-L1, oziroma so utrpeli specifičen irAE (npr. kolitis). Trenutno pa še ni na voljo podatkov večjih skupin bolnikov, ki bi prejemali katerikoli režim ZIKT.

2. Metode in Materiali

Zajeti sta retrospektivna farmakovigilančna študija, kjer je bilo analiziranih 6123 primerov irAE, ki so bili povezani z zdravljenjem z ZIKT, od tega 452 ponovne uvedbe; ter metanaliza 789 ponovne uvedbe ZIKT po razrešenem irAE.

3. Rezultati

V obsevrvacijski, presečni, farmakovigilančni kohortni raziskavi Dolladile s sodelavci so bili zbrani in analizirani prikazi primerov iz 130 držav od leta 1967 do 1.september 2019. Vključeni so bili vsi zaporedni primeri ICI z vsaj enim povezanim irAE. Primarni izid je bila stopnja ponovitve začetnega irAE po ponovnem izzivu ICI. Sekundarni izidi so vključevali dejavnike, povezane s ponovitvijo po ponovnem izzivu med informativnimi ponovnimi izzivi, stopnjo ponovitve glede na režim ICI (protiprogramirana celična smrt 1 ali protiprogramirana celična smrt liganda 1 v monoterapiji, anticitotoksični T-limfocitni antigen-4 monoterapija ali kombinirano zdravljenje) in stopnja pojavljanja drugačnega irAE po ponovnem zdravljenju. Zbranih je bilo skupno 24 079 primerov irAE, ki so bili povezani z zdravljenjem z ZIKT. Med irAE je bilo 452 od 6123 irAE, povezanih s ponovno uvedbo ZIKT (7,4 %), informativnih ponovnih izzivov. Prepoznali so 130 ponovitev (28,8 %; 95 % IZ, 24,8–33,1) začetnega irAE. Pri ponovnem uvedbi ZIKT po kolitisu (razmerje verjetnosti [OR], 1,77; 95 % IZ, 1,14-2,75; P = ,01), hepatitis (OR, 3,38; 95 % IZ, 1,31-8,74; P = ,01), in pnevmonitisu (poročevalski OR, 2,26; 95-odstotni IZ, 1,18-4,32; P = ,01) sta bila povezana z višjo stopnjo ponovitve, medtem ko so bili adrenalni dogodki povezani z nižjo stopnjo ponovitve (poročevalski OR, 0,33; 95-odstotni IZ, 0,13 -0,86; P = ,03) v primerjavi z drugimi irAE.

V drugi nedavni metanalizi Zhao s sodelavci, je bilo vključenih 789 primerov ponovne uvedbe ZIKT iz 18 kohortnih študij, 5 študij serije primerov in 54 poročil o primerih. Skupna incidenca irAE vseh in visoke stopnje po ponovnem zdravljenju pri bolnikih z rakom je bila 34,2 % oziroma 11,7 %. V primerjavi z začetnim zdravljenjem z ZIKT je ponovni izziv pokazal višjo incidenco za irAE vseh stopenj (OR, 3,81; 95 % IZ, 2,15–6,74; $p < 0,0001$), vendar podobno incidenco za irAE visoke stopnje ($p > 0,05$). Vrste inicialnih irAE (pnevmonitis in globalni irAE) in raka (nedrobnocelični pljučni rak in večkratni rak) so povzeli te ugotovitve. Gastrointestinalni irAE in časovni interval med začetnimi irAE in ponovno uvedbo ZIKT so bili povezani z večjo ponovitvijo irAE visoke stopnje ($p < 0,05$), medtem ko so bila začetna protitelesa proti PD-1/PD-L1 povezana z manjšo ponovitvijo ($p < 0,05$). Ponovni uvedba protiteles proti PD-1/PD-L1 je bila povezana z nižjo ponovitvijo irAE vseh stopenj ($p < 0,05$). Združeni ORR in stopnja kontrole bolezni po ponovnem izzivu sta bila 43,1 % oziroma 71,9 %, kar ni pokazalo pomembne razlike v primerjavi z začetnim zdravljenjem z ZIKT ($p > 0,05$).

4. Zaključek

Imunsko pogojeni neželeni dogodek je lahko resen ali celo fatalen. Ponovno uvedba ZIKT po razrešenem irAE je povezana z višjo verjetnostjo ponovnega razvoja enakega ali drugega irAE, ki pa ni nujno višjega gradusa kot inicialno. Trenutno retrospektivni podatki nakazujejo, da so ponovno uvedeni ZIKT po razrešenem irAE učinkoviti v kontekstu ORR in kontrole bolezni.

Literatura

- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-1982. doi:10.1200/JCO.2014.59.4358
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356. doi:10.1056/NEJMoa1709684
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290. doi:10.1056/NEJMoa1712126
- Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):883-895. doi:10.1016/S1470-2045(16)30098-5
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168. doi:10.1056/NEJMra1703481

- Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3923
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-574. doi:10.1093/annonc/mdv623
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al; National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-1768. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4):iv119-iv142. doi:10.1093/annonc/mdx225
- Nakajima EC, Lipson EJ, Brahmer JR. Challenge of rechallenge: when to resume immunotherapy following an immune-related adverse event. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2714-2718. doi:10.1200/JCO.19.01623
- Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, et al. Resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after immune-mediated colitis. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2738-2745. doi:10.1200/JCO.19.00320
- Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2018;29(1):250-255. doi:10.1093/annonc/mdx642
- Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(9):1093-1099. doi:10.1158/2326-6066.CIR-17-0755
- Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1310-1317. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1022
- Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):865–871. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0726
- Zhao Q, Zhang J, Xu L, Yang H, Liang N, Zhang L, Zhang F, Zhang X. Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2021 Sep 27;12:730320. doi: 10.3389/fimmu.2021.730320. PMID: 34646270; PMCID: PMC8503641.

PODPORNIKI DOGODKA:

MSD

Bristol Myers Squibb/Swixx Biopharma

Roche

AstraZeneca

Lilly

Pfizer

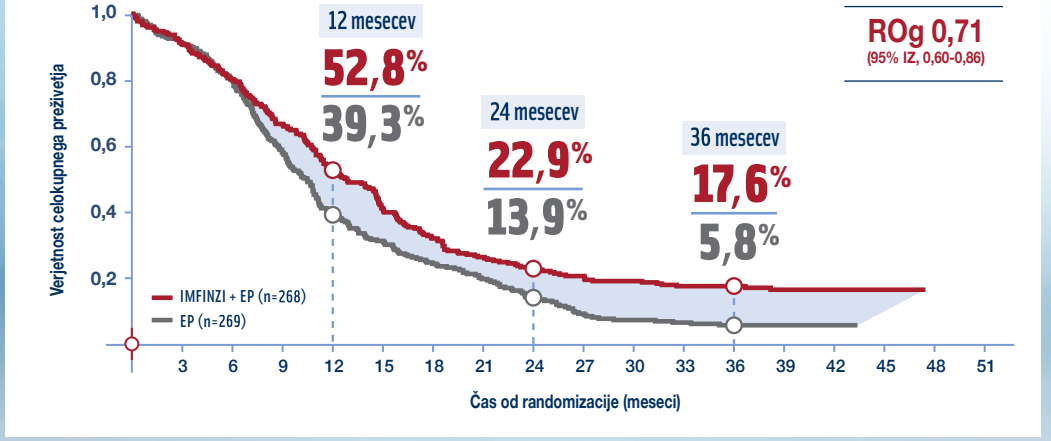
AKTIVIRA IMUNSKI SISTEM.
PREPOZNA. REAGIRA.

IMFINZI™
durvalumab
50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

IMFINZI podaljša preživetje in obenem ohranja kvaliteto življenja bolnikov z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč [1,2]

Po treh letih je bilo živih 3x več bolnikov zdravljenih z zdravilom Imfinzi v kombinaciji z EP kot bolnikov zdravljenih samo z EP[1]

POSODOBLJENA ANALIZA CELOKUPNEGA PREŽIVETJA (srednji čas spremljanja 39,4 mesecev)



Število bolnikov izpostavljenih tveganju

IMFINZI + EP	268	244	214	177	140	109	85	70	60	54	50	46	39	25	13	3	0	0
EP	269	243	212	156	104	82	64	51	36	24	19	17	13	10	3	0	0	0

- **3-letna analiza celokupnega preživetje je bila izvedena po 469 dogodkih, ki so se zgodili v obeh skupinah bolnikov zdravljenih s kombinacijo IMFINZI + EP ali samo z EP (86% zrelost podatkov)[1]**

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Imfinzi 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

SESTAVA: 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg durvalumaba. Ena viala z 2,4 ml koncentrata vsebuje 120 mg durvalumaba. Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 500 mg durvalumaba. **INDIKACIJE:** Zdravilo Imfinzi je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega, neoperabilnega nedrobnoceličnega raka pljuč (NSCLC – "non small cell lung cancer") pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 % izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah in pri katerih bolezen ni napredovala po kemoradioterapiji na osnovi platine. Zdravilo Imfinzi je v kombinaciji z etopozidom in bodisi karboplatinom bodisi cisplatinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč (ES SCLC – "extensive stage small cell lung cancer"). **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje na področju zdravljenja raka. Bolnike z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč je treba za zdravljenje izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, ugotovljene z validirano testno metodo. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila Imfinzi pri samostojnem zdravljenju je 10 mg/kg na 2 tedna ali 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 12 mesecev . Bolniki s telesno maso 30 kg ali manj morajo prejemati odmerke na podlagi telesne mase, in sicer 10 mg/kg na 2 tedna ali 20 mg/kg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje, dokler se telesna masa ne poveča na več kot 30 kg. V kombinaciji s kemoterapijo je priporočeni odmerek zdravila Imfinzi 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne (21 dni) 4 cikluse in nato 1500 mg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje. Zdravilo Imfinzi se uporablja v intravenski infuziji, ki traja 1 uro. Povečevanje ali zmanjševanje odmerka ni priporočljivo. Glede na individualno varnost in prenašanje je lahko potrebna odložitev odmerka ali prenehanje uporabe zdravila. V primeru domnevnih imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba opraviti ustrezno ovrednotenje za potrditev etiologije oziroma izključitev druge etiologije. Glede na resnost neželenega učinka je treba prenehati uporabljati zdravilo IMFINZI in pričeti z dajanjem kortikosteroidov. Če se stanje ne izboljša ali se poslabša, pride v poštev povečanje odmerka kortikosteroidov in/ali dodatna uporaba sistemskih imunosupresivov. Po izboljšanju na ≤ 1. stopnjo je treba začeti s postopnim zmanjševanjem kortikosteroida in ga zmanjševati v obdobju vsaj 1 meseca. Po odložitvi uporabe je mogoče zdravilo Imfinzi znova začeti uporabljati v času 12 tednov, če se neželeni učinki izboljšajo na ≤ 1. stopnjo in je odmerek kortikosteroida zmanjšan na ≤ 10 mg prednizona ali ekvivalenta na dan. Zdravilo IMFINZI je treba dokončno ukiniti, če se imunsko pogojeni neželeni učinki 3. stopnje (močno izraženi) ponavljajo in pri katerih koli imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje (življenjsko nevarni), razen pri endokrinopatijah, ki jih nadziramo z nadomestnimi hormoni. Pri ne imunsko pogojenih neželenih učinkih, v primeru 2. ali 3. stopnje izraženosti, odložite uporabo zdravila IMFINZI do izboljšanja neželenih učinkov na ≤ 1. stopnjo ali na izhodiščno raven. Z uporabo zdravila Imfinzi je treba prenehati v primeru neželenih učinkov 4. stopnje (razen v primeru laboratorijskih nepravilnosti 4. stopnje, pri katerih naj odločitev o prekinitvi uporabe zdravila temelji na spremljajočih kliničnih znakih oziroma simptomih in na klinični presoji zdravnika). Zdravilo Imfinzi je namenjeno za intravensko uporabo. Dati ga je treba kot raztopino za intravensko infundiranje v obdobju 1 ure. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti lastniško ime in številko serije uporabljenega zdravila. Imunsko pogojeni pnevmonitis: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Imfinzi, sta se pojavila imunsko pogojeni pnevmonitis ali interstICijska bolezen pljuč, opredeljeno kot potreba po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne druge etiologije. Pnevmonitis in radiacijski pnevmonitis: Pri bolnikih, zdravljenih z radioterapijo pljuč, je pogost radiacijski pnevmonitis in klinična slika pnevmonitisa in radiacijskega pnevmonitisa je zelo podobna. V študiji PACIFIC sta se pri bolnikih, ki so opravili zdravljenje z najmanj 2 cikloma sočasne kemoradioterapije od 1 do 42 dni pred začetkom preizkušanja, pnevmonitis ali radiacijski pnevmonitis pojavila pri 161 (33,9 %) bolnikih v skupini z zdravilom Imfinzi in pri 58 (24,8 %) bolnikih v skupini s placebom, vključno s 3. stopnjo (3,4 % in 3,0 %) in 5. stopnjo (1,1 % in 1,7 %). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ali radiacijskega pnevmonitisa. Imunsko pogojeni hepatitis: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Imfinzi, se je pojavil imunsko pogojeni hepatitis, opredeljen kot potreba po sistemskih kortikosteroidih in brez jasne druge etiologije. Imunsko pogojeni kolitis: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Imfinzi, sta se pojavila imunsko pogojeni kolitis ali driska, opredeljeno kot potreba po sistemskih kortikosteroidih in brez jasne druge etiologije. Imunsko pogojene endokrinopatije: Imunsko pogojeni hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Imfinzi, so se pojavili imunsko pogojeni hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis; hipertiroidizmu lahko sledi hipotiroidizem. Bolnike je treba spremljati glede nenormalnih izvidov delovanje ščitnice pred zdravljenjem in redno med zdravljenjem ter kot je potrebno glede na klinično oceno. Imunsko pogojeni hipotiroidizem, hipertiroidizem in tiroiditis je treba obravnavati in ukrepati, kot je priporočeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Imunsko pogojena adrenalna insuficienca: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Imfinzi, se je pojavila imunsko pogojena adrenalna insuficienca. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov adrenalne insuficience. Imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Imfinzi, se je pojavila imunsko pogojena sladkorna bolezen tipa 1, ki se lahko najprej kaže kot diabetična ketoacidoza, ki je lahko smrtno nevarna, če je dovolj zgodaj ne odkrijemo. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov sladkorne bolezni tipa 1. Imunsko pogojeni hipofizitis/hipopituitarizem: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Imfinzi, sta se pojavila imunsko pogojena hipofizitis ali hipopituitarizem. Bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov hipofizitisa ali hipopituitarizma. Imunsko pogojeni nefritis: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Imfinzi, se je pojavil imunsko pogojeni nefritis, opredeljen kot potreba po sistemskih kortikosteroidih in brez jasne druge etiologije. Imunsko pogojeni izpuščaj: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Imfinzi, se je pojavil imunsko pogojeni izpuščaj ali dermatitis (vključno s pemfigoidom), opredeljen kot potreba po sistemskih kortikosteroidih in brez jasne druge etiologije. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci PD-1, so poročali o pojavljanju Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolze. Imunsko pogojeni miokarditis: Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo IMFINZI, se je pojavil imunsko pogojeni miokarditis, ki je lahko usoden. Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki: Glede na mehanizem delovanja zdravila Imfinzi se lahko pojavijo še drugi potencialno imunsko pogojeni učinki. Naslednji imunsko pogojeni neželeni učinki so bili opaženi pri bolnikih, ki so prejemali samostojno zdravljenje z zdravilom Imfinzi: miastenija gravis, miozitis, polimiozitis, meningitis, encefalitis, Guillain Barrejev sindrom, imunska trombocitopenija, neinfektivni cistitis in pankreatitis. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov in ukrepati, kot je priporočeno za druge imunsko pogojene neželene učinke. Z infundiranjem povezane reakcije: Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov z infundiranjem povezanih reakcij. Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Imfinzi, so bile opisane hude z infundiranjem povezane reakcije. Bolniki, ki niso bili vključeni v klinična preizkušanja: V klinična preskušanja niso bili vključeni bolniki z naslednjimi značilnostmi: izhodiščno oceno zmogljivosti ECOG ≥ 2; aktivno ali predhodno dokumentirano avtoimunsko boleznijo v 2 letih pred začetkom študije; anamnezo imunske pomanjkljivosti; anamnezo hudih imunsko pogojenih neželenih učinkov; boleznimi, ki so zahtevale sistemsko imunosupresijo, razen fiziološkega odmerka sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg na dan prednizona ali ekvivalenta); neobvladanimi sočasnimi boleznimi; aktivno tuberkulozo ali okužbo s hepatitisom B ali C ali HIV; bolniki, ki so prejeli živo oslabljeno cepivo v 30 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imfinzi ali v 30 dneh po začetku. Dokler takšnih podatkov ni, je treba durvalumab v teh skupinah bolnikov uporabljati previdno ter po skrbnem individualnem pretehtanju možnih koristi in tveganj za posameznega bolnika. Varnost sočasnega profilaktičnega kranialnega obsevanja obenem z zdravilom Imfinzi pri bolnikih z ES SCLC ni znana. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg na dan prednizona ali ekvivalenta) pred uvedbo durvalumaba ni priporočljivo uporabljati sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost durvalumaba. Vendar pa je mogoče kortikosteroide ali druge imunosupresive uporabiti po začetku zdravljenja z durvalumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Z durvalumabom niso izvedli formalnih farmakokinetičnih (PK) študij medsebojnega delovanja zdravil. Primarni poti odstranjevanja durvalumaba sta katabolizem beljakovin preko retikuloendotelijskega sistema oziroma tarčno posredovano odstranjevanje, zato ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Farmakokinetična medsebojna delovanja med durvalumabom in kemoterapijo so ocenjevali v študiji CASPIAN; izkazalo se je, da sočasno zdravljenje z durvalumabom ne vpliva na farmakokinetiko etopozida, karboplatina ali cisplatina. Poleg tega populacijska farmakokinetična analiza kaže, da sočasno zdravljenje s kemoterapijo ne vpliva pomembno na farmakokinetiko durvalumaba. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z durvalumabom in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku durvalumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Podatkov o uporabi durvalumaba pri nosečnicah ni. Glede na mehanizem delovanja durvalumab lahko vpliva na vzdrževanje nosečnosti; v alogenskem modelu nosečnosti pri miših je bilo ugotovljeno, da moteno signaliziranje PD-L1 poveča izgubo plodov. Pri nosečnici uporabljeni durvalumab lahko škoduje plodu in ga ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku. Ni znano, ali se durvalumab pri človeku izloča v materinem mleku. Pri človeku protitelesa lahko prehajajo v materino mleko, a možnost absorpcije in škode za novorojenčka ni znana. Toda možnega tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali naj ženska prekine z dojenjem ali naj prekine zdravljenje z durvalumabom oziroma sploh ne začne zdravljenja z njim, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Podatkov o možnih vplivih durvalumaba na plodnost pri človeku ali živalih ni. **NEŽELENI UČINKI:** Ugotovitve o varnosti zdravila Imfinzi pri samostojnem zdravljenju temeljijo na kumulativnih podatkih 3006 bolnikov z več vrstami tumorjev. Zdravilo Imfinzi so uporabljali v odmerku 10 mg/kg na 2 tedna ali v odmerku 20 mg/kg na 4 tedne. Najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili kašelj/produktiven kašelj (21,5 %), driska (16,3 %), izpuščaj (16,0 %), zvišana telesna temperatura (13,8 %), okužbe zgornjih dihal (13,5 %), bolečine v trebuhu (12,7 %), srbenje (10,8 %) in hipotiroidizem (10,1 %). Ugotovitve o varnosti zdravila Imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo temeljijo na podatkih 265 bolnikov z SCLC. Zdravilo Imfinzi so uporabljali v odmerku 1500 mg na 3 tedne v kombinaciji s kemoterapijo in nato pri samostojnem zdravljenju na 4 tedne. Najpogostejši neželeni učinki (> 20 %) so bili nevtropenija (48,7 %), anemija (38,5 %), navzea (33,6 %), utrujenost (32,1 %), alopecija (31,3 %), trombocitopenija (21,1 %) in levkopenija (20,0 %). Zdravilo Imfinzi pri samostojnem zdravljenju: Zelo pogosti neželeni učinki: okužbe zgornjih dihal, hipotiroidizem, kašelj/produktiven kašelj, driska, bolečine v trebuhu, izpuščaj, srbenje, zvišana telesna temperatura, artralgija. Pogosti neželeni učinki: pljučnica, zobne okužbe in okužbe ustnih mehkih tkiv, ovalna kandidoza, gripa, hipertiroidizem, pnevmonitis, disfonija, zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze ali zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze, nočno znojenje, dermatitis, mialgija, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, disurija, periferni edemi, z infundiranjem povezane reakcije. Občasni neželeni učinki: tiroiditis, adrenalna insuficienca, intersticijska bolezen pljuč, kolitis, hepatitis, dermatitis, miozitis, nefritis, pankreatitis, psoriaza. Redki neželeni učinki: sladkorna bolezen tipa 1, hipofizitis / hipopituitarizem, diabetes insipidus, miastenija gravis, meningitis, miokarditis, pemfigois, polimiozitis, imunska trombocitopenija. Zdravilo Imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo: Zelo pogosti neželeni učinki: nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, zmanjšan apetit, kašelj/produktiven kašelj, navzea, zaprtost, bruhanje, izpadanje las, utrujenost. Pogosti neželeni učinki: okužbe zgornjih dihal, pljučnica, zobne okužbe in okužbe ustnih mehkih tkiv, febrilna nevtropenija, pancitopenija, hipotiroidizem, hipertiroidizem, tiroiditis, adrenalna insuficienca, pnevmonitis, driska, bolečine v trebuhu, stomatitis, zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze ali zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze, hepatitis, izpuščaj, srbenje, dermatitis, mialgija, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, disurija, zvišana telesna temperatura, artralgija. Občasni neželeni učinki: gripa, sladkorna bolezen tipa 1, disfonija, intersticijska bolezen pljuč. **VRSTA IN VSEBINA OVOJNINE:** 2,4 ml koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in sivo snemno aluminijsko zaporo; viala vsebuje 120 mg durvalumaba. Pakiranje vsebuje 1 vialo. 10 ml koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in belo snemno aluminijsko zaporo; viala vsebuje 500 mg durvalumaba. Pakiranje vsebuje 1 vialo. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **DATUM REVIZIJA BESEDILA:** 22.8.2022 (SI-2384). **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-151 85, Sodertalje, Švedska

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana, telefon +386 1 51 35 600.
Samo za strokovno javnost. Informacija pripravljena oktobra 2022.

1. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the phase 3 CASPIAN study; ESMO Open. 2022 Apr;7(2):100408. 2. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. Lung Cancer. 2020;149:46-52.

AstraZeneca

SI-2415

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 21 indikacij rakavih obolenj[1]

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10, ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnim rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1. Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojk ali trojno negativnim rakom dojk v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitev zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje (n = 1.480) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni (n = 5.375) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.123 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejemali pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), nevtropenija (36 %), zaprtost (35 %), alopecija (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 % in pri bolnicah z rakom maternicnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 75 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg aksitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V. , Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozems

MSD
Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,
tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;
Pripravljeno v Sloveniji, 11/2022; SI-KEY-00492 EXP: 11/2024

Samo za strokovno javnost.

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

Soustvarjamo prihodnost.

V sodelovanju z različnimi deležniki, organizacijami bolnikov, zdravstvenimi delavci, odgovornimi organi in vlado sooblikujemo zdravstveni sistem.

Prizadevamo si za opolnomočenje bolnikov in zadovoljevanje njihovih potreb ter jim s skupnimi močmi pomagamo neobremenjeno ustvarjati, živeti in uživati svoje življenje.

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.si

Pripravljeno v Sloveniji, marec 2022. SI-NON-00358 EXP 03/2024

BAVENCIO®
avelumab 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

NOV STANDARD ZA mOS PRI UROTELIJSKEM KARCINOMU

Zdravilo BAVENCIO je indicirano kot monoterapija za VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE V PRVI LINIJI za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom, ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala.[1]

mOS 22,1 meseca*[1] z zdravilom BAVENCIO® + BSC

v primerjavi z

mOS 14,6 meseca*[1] z BSC samo

HR = 0,70 (95 % CI: 0,56-0,86), dvostranska vrednost p = 0,0008

Samo za strokovno javnost
Merck, d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana.
Pfizer Luxemburg SARL, Branch Office Ljubljana.
Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana.

Ni za nadaljno distribucijo.
Prosimo, da se pred predpisovanjem in izdajanjem morebitno omenjenih zdravil seznanite s celotnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila.

UC = (urothelial carcinoma) urotelijski karcinom

*Datum zaključka zajema podatkov: 19. januar 2020. V skupini z zdravilom BAVENCIO + BSC je zdravljenje mediano trajalo 25,3 tedna (razpon: 2,0 – 173,9) in v skupini z BSC 13,1 tedna (razpon: 0,1 – 168,4).[2]

BSC = (best supportive care) najboljša podporna oskrba, CI = (confidence interval) interval zaupanja, mOS = (median overall survival) mediano celokupno preživetje, HR = (hazard ratio) razmerje ogroženosti.

1.Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bavencio, september 2022.
2. Merck: interni podatki.

MERCK Pfizer

SI-AVEBL-00034; 10/2022

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila
Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.
Sestava: 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba. Avelumab je humano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti imunomodulacijskemu proteinskemu ligandu PD-L1 celične površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklovih celic (KMC). Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala. Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z aksitinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC). **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60-minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna. Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočenim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s pireksijo, mrzlico, pordevanjem, hipotenzijo, dispnejo, piskajočim dihanjem, bolečinami v hrbtu, bolečinami v trebuhu in urtikarijo. Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti. Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanimi z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasno prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na 1. stopnjo ali izzvenijo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja. Pri ponovnem pojavu neželenih učinkov 1. ali 2. stopnje, povezanih z infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni spremembi hitrosti infundiranja in premedikaciji s paracetamolom in antihistaminikom. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba z ustrezno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. **Interakcije:** Študij medsebojnega delovanja z avelumabom niso izvedli. Avelumab se primarno presnavlja po kataboličnih poteh, zato se ne pričakuje, da bi prišlo do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja avelumaba z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki avelumaba so bili utrujenost (30,0 %), navzea (23,6 %), driska (18,5 %), zaprtost (18,1 %), zmanjšan apetit (17,6 %), reakcije, povezane z infundiranjem (15,9 %), bruhanje (15,6 %) in zmanjšanje telesne mase (14,5 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatriemija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Pakiranje:** Velikost pakiranja je 1 steklena viala z 10 ml koncentrata v škatli. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.
Imetnik dovoljenja za promet: Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska.
Datum zadnje revizije besedila: september 2022
Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.
Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

Revolucije

zahtevajo strast.

Več kot stoletje postavljamo nove standarde v diagnostiki in zdravljenju številnih bolezni. Danes nam novi viri podatkov in napredna analitika omogočajo, da zagotovimo pravo zdravljenje za pravega bolnika ob pravem času. Zato se povezujemo s tistimi, ki stremijo k istemu cilju in razumejo, da nova znanja služijo ne samo znanosti, temveč predvsem človeštvu.

M-SI-00000051(v2.0)

Informacija pripravljena: september 2020.

DODATNE INFORMACIJE SO NA VOLJO PRI: Roche farmacevtska družba d.o.o., Stegne 13g, 1000 Ljubljana.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

YERVOY 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (ipilimumab) Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC). **SESTAVA ZDRAVILA:** 1 ml koncentrata vsebuje 5 mg ipilimumba. Zdravilo je na voljo v 10-ml viali (50 mg ipilimumba) ali 40-ml viali (200 mg ipilimumba). **INDIKACIJE: v monoterapiji** za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih in mladostnikih, starih ≥ 12 let. **v kombinaciji z nivolumabom** za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (RCC) s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom; za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim malignim mezoteliomom pleure (MPM); za zdravljenje odraslih z zakasnelim odgovorom na zdravilo Yervoy (ali pri visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina, za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %; **v kombinaciji z nivolumabom in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine** za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) pri odraslih s tumorji brez senzitizacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist z izkušnjami pri zdravljenju raka. Če je potrebno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom Yervoy temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba potrditi z validiranim testom. Odmerjanje: *Yervoy v monoterapiji: Melanom:* indukcijsko zdravljenje: 3 mg/kg ipilimumba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne (4 odmerki) (bolniki morajo glede na prenašanje zdravila prejeti vse 4 odmerke, ne glede na pojav novih lezij ali razrast obstoječih; vrednotenje odziva tumorja je treba izvesti šele po zaključenem indukcijskem zdravljenju). *Yervoy + nivolumab: Melanom:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki): 3 mg/kg ipilimumba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji z 1 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji: 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *RCC in CRC s dMMR ali z MSI-H:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki): 1 mg/kg ipilimumba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s 3 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji: 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (le pri RCC) (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *MPM:* 1 mg/kg ipilimumba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov v kombinaciji s 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne. Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev. *Ploščatocelični karcinom požiralnika:* 1 mg/kg ipilimumba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov v kombinaciji s 3 mg/kg nivolumaba/2 tedna ali 360 mg nivolumaba/3 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Yervoy + nivolumab + kemoterapija: NSCLC:* 1 mg/kg ipilimumba v obliki 30-min. i.v. infuzije/ 6 tednov v kombinaciji s 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne in kemoterapijo na osnovi platine/3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravljenje nadaljuje z 1 mg/kg ipilimumba i.v./6 tednov v kombinaciji s 360 mg nivolumaba/3 tedne. Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Trajanje zdravljenja:* Dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolniki zdravljenje prenaša (in najdalj kot časa zdravljenja, če je le-ta pri indikaciji posebej naveden). Poročali so o atipičnih odzivih (npr. prehodno povečanje velikosti tumorja ali pojav manjših novih sprememb na začetku zdravljenja v prvih nekaj mesecih, nato pa je sledilo zmanjšanje tumorja). Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z zdravilom Yervoy v kombinaciji z nivolumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi. Pred uvedbo zdravljenja in pred aplikacijo vsakega nadaljnjega odmerka zdravila Yervoy je treba ovrednotiti teste delovanja jeter in ščitnice. Med zdravljenjem z zdravilom Yervoy je treba ovrednotiti kateri koli znak ali simptom imunsko pogojenih neželenih učinkov, vključno z drisko in kolitisom. *Trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerkov:* V primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov bo morda treba zadržati odmerek ali trajno ukiniti in uvesti zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov. Pri posameznih bolnikih bo morda potrebno še dodatno imunosupresivno zdravljenje. Povečanje ali zmanjšanje odmerka ni priporočljivo. Na osnovi varnosti in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Glede Smernic za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerka in Smernic za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte celoten SmPC. Pri uporabi zdravila Yervoy v kombinaciji z nivolumabom je treba v primeru zadržanja aplikacije enega zdravila, zadržati tudi aplikacijo drugega zdravila. Če se po prekinitvi zdravljenje nadaljuje, je treba zdravljenje nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. *Pediatrična populacija:* Zdravila Yervoy v monoterapiji se pri otrocih < 12 let ne sme uporabljati. Varnost in učinkovitost zdravila Yervoy v kombinaciji z nivolumabom pri otrocih < 18 let nista bili dokazani. Priporočil glede odmerjanja ni mogoče podati. *Starejši:* O razlikah v varnosti in učinkovitosti med bolniki ≥ 65 let in bolniki < 65 let niso poročali. Pri bolnikih ≥ 75 let z RCC, zdravilnih v prvi liniji, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče narediti. Pri tej skupini bolnikov odmerka ni treba posebej prilagajati. *Okvara ledvic ali jeter:* Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali z blago okvaro jeter odmerka ni treba posebej prilagajati. Pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja vrednosti aminotransferaze ≥ 5 x ZNV ali bilirubina > 3 x ZNV, je treba Yervoy uporabljati previdno. Način uporabe: Le za i.v. uporabo. Zdravilo je treba aplicirati v obliki 30-min. i.v. infuzije. Yervoy se lahko daje i.v. brez predhodnega redčenja ali pa se ga predhodno razredi z 0,9- % raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5- % raztopino glukoze za injiciranje do koncentracije med 1 in 4 mg/ml. Zdravila Yervoy se ne sme dajati v obliki hitre i.v. ali bolus injekcije. Pri uporabi zdravila v kombinaciji z nivolumabom ali v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo je treba najprej aplicirati nivolumab, sledi aplikacija zdravila Yervoy, nato pa še kemoterapija na isti dan (če je primerno). Pri infundiranju vsakega zdravila je treba uporabiti drugo infuzijsko vrečko in filter. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Jasno je treba zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Vrednotenje statusa PD-L1: Pomembno je, da se uporabi dobro validiran in robustno metodologijo. Ipilimumab + nivolumab: Pred začetkom zdravljenja preberite tudi SmPC drugih zdravil, ki se jih uporablja v kombinaciji. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je izboljšala ali izzvenela z ustreznim zdravljenjem, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditvami zdravljenja. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri kombiniranem zdravljenju so poročali o neželenih učinkih za srce in pljuča, vključno s pljučno embolijo. Bolnike je treba kontinuirano nadzirati glede pojava neželenih učinkov za srce in pljuča, pa tudi glede kliničnih znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. V primeru pojava živilnje ogrožajočih ali ponovitve hudih neželenih učinkov za srce in pljuča je treba zdravljenje v kombinaciji ukiniti. Bolnike je treba nepretsano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki ipilimumba v kombinaciji z nivolumabom lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Ipilimumab je povezan z vnetnimi neželenimi učinki, ki so posledica povečane ali prekomerne imunske aktivnosti (imunsko pogojeni neželeni učinki). Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so lahko resni ali živiljenjsko nevarni, lahko prizadenejo prebavila, jetra, kožo, živčevje, endokrine žleze ali druge organske sisteme. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je pojavila med indukcijskim obdobjem zdravljenja, vendar pa se o pojavu poročali tudi vel mesecev po uporabi zadnjega odmerka ipilimumba. Če se ne uogotovi drugačne etiologije, je treba drisko, pogostejše odvajanje blata, krvavo blato, zvišane vrednosti testov delovanja jeter, kožni izpuščaj in endokrinopatije obravnavati kot vnetne in povezane z uporabo ipilimumba. Zgodnje odkritje in ustrezno ukrepanje sta nuja za zmanjšanje pojavnosti živiljenjsko nevarnih zapletov. V primeru hudih imunsko pogojenih neželenih učinkov bo morda potrebno zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov z ali brez sočasnega dodatnega zdravljenja z imunosupresivi. Glede za ipilimumab specifičnih smernic za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov za zdravljenje v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom glejte celoten SmPC. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z ipilimumabom ali z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje neželenega učinka, ki se pojavi kot posledica kombiniranega zdravljenja, uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba po izboljšanju uvesti vsaj 1-mesečno postopno zmanjševanje odmerka. Pri hitrem zmanjševanju odmerka se neželeni učinek lahko poslabša ali ponovi. Če se stanje kljub uporabi kortikosteroida poslabša ali ne izboljša, je treba dodatno uvesti še nekortikosteroidno imunosupresivno zdravljenje. Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti, se zdravljenje ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, je treba profilaktično uporabljati antibiotike za preprečevanje oportunističnih okužb. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogroža živiljenje, je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti. *Imunsko pogojeni neželeni učinki v prebavilih:* Ipilimumab v monoterapiji: Uporaba ipilimumaba je povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih neželenih učinkov v prebavilih. Poročali so o smrtnih primerih zaradi perforacije v prebavilih. Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov v prebavilih, ki bi lahko kazali na pojav imunsko pogojenega kolitisa ali perforacije v prebavilih. Klinična slika lahko vključuje drisko, pogostejše odvajanje blata, bolečine v trebuhu ali hematohezijo ali brez. V kliničnih preskušanjih je bil imunsko pogojeni kolitis povezan z znaki vnetja sluznice z razjedami ali brez ter z infiltracijo z limfociti in nevtrofili. Pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, odpornim na zdravljenje s kortikosteroidi, so se pojavili primeri okužbe/reaktivacije okužbe s citomegalovirusom. Ob pojavu driske ali kolitisa je treba izvesti analizo blata glede okužb, da se izključijo okužba ali drugi vzroki. Bolnike je treba ovrednotiti glede znakov perforacije v prebavilih ali peritonitisa. *Imunsko pogojeni kolitis:* Ipilimumab + nivolumab: Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa (npr. bolečina v trebuhu in sluz/kri v blatu). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznjio. *Imunsko pogojeni pnevmonitis:* Ipilimumab + nivolumab: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice (npr. radiografske spremembe, dispneja in hipoksija). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznjio. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na jetra:* Ipilimumab v monoterapiji: Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih hepatotoksičnih učinkov. Poročali so o odpovedi jeter, ki je bila usodna. Pred vsako aplikacijo ipilimumaba je treba izvesti analizo blata glede okužb, da se izključijo okužba ali drugi vzroki. Bolnike je treba ovrednotiti vrednosti jetrnih aminotransferaz in bilirubina. Biopsija jeter pri bolnikih z imunsko pogojeno hepatotoksičnostjo je pokazala znake akutnega vnetja (nevtrofilce, limfocite in makrofage). Ipilimumab + nivolumab: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa (npr. zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznjio. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo:* Pri bolnikih z resnimi ali s smrtno nevarnimi kožnimi neželenimi učinki pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe ipilimumaba v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom previdno pretehtati. Ipilimumab v monoterapiji: Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih hepatotoksičnih učinkov. Poročali so o odpovedi jeter, ki je bila usodna. Pred vsako aplikacijo ipilimumaba je treba izvesti analizo blata glede okužb, da se izključijo okužba ali drugi vzroki. Bolnike je treba ovrednotiti vrednosti jetrnih aminotransferaz in bilirubina. Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznjio. *Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic:* Ipilimumab + nivolumab: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznjio. *Imunsko pogojene endokrinopatije:* Ipilimumab v monoterapiji: Ipilimumab lahko povzroči vnetje organov endokrinega sistema, ki se kažejo kot hipofizitis, hipopituitarizem, insuficienca nadledvične žleze, hipotiroidizem, sladkorna bolezen tipa 1 in diabetična ketoacidoza. Bolniki imajo lahko nespecifične simptome, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Najpogostejša klinična slika vključuje glavobol in utrujenost. Simptomi lahko vključujejo tudi motnje v vidnem polju, vedenjske spremembe, motnje elektrolitov in hipotenzijo. Pri bolniku je kot vzrok simptomov treba izključiti adrenalno krizo. Bolnike je treba ovrednotiti glede prisotnosti sepse ali okužb. Če so prisotni znaki insuficience nadledvične žleze, vendar pa bolnik ni v adrenalni krizi, je treba razmisliti o nadaljnjih preiskavah, vključno z laboratorijskimi in slikovnimi. Ipilimumab + nivolumab: Poročali so o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco), vnetjem hipofize (vključno s hipopituitarizmom), diabetesom in diabetično ketoacidozo. Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij, hiperglikemije in spremenb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano na osnovi kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne uogotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene. Infuzijska reakcija: Ipilimumab v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom: V primeru pojava hude ali živiljenje ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki: Ipilimumab v monoterapiji: Poročali so o naslednjih, domnevno imunsko pogojenih neželenih učinkih: uveitisu, eozinofiliji, zvišanju vrednosti lipaze in glomerulonefritisu, te o iritisu, hemolitični anemiji, zvišanju vrednosti amilaze, odpovedi vel organov in pljučnici; o primerih Vogt-Koyanagi-Haradovega sindroma, seroznega odstopa mrežnice in neinfektivnega cistitisa. Pri bolnikih, ki so imeli z ipilimumabom povezana očesna vnetja, so poročali o prehodni izgubi vida. Zdravljenje z ipilimumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja z ipilimumabom in tveganje za morebitno zavrnitev organa. Ipilimumab v monoterapiji ali v kombinaciji z zaviralcem PD1 ali PD-L1: Opazili so hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). Pri zdravljenju je potrebna previdnost. Ipilimumab + nivolumabom: O naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih so poročali pri manj kot 1 % bolnikov: pankreatitis, uveitis, demielinizacija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), Guillain-Barréjev sindrom, miastenija gravis, miastenijski sindrom, aseptični meningitis, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis in rabdomioliza. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih Vogt-Koyanagi-Haradovega sindroma, seroznega odstopa mrežnice in neinfektivnega cistitisa. Pri bolnikih, ki so imeli z ipilimumabom povezana očesna vnetja, so poročali o prehodni izgubi vida. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Poročali so o primerih toksičnosti za mišice (miozitis, miokarditis in rabdomioliza), nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Bolnike s sočasnimi ali sočno-pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. Za priporočila glede simptomatskega zdravljenja zgoraj navedenih neželenih učinkov in nadaljevanju zdravljenja z ipilimumabom v primeru njihovega pojava glejte celoten SmPC. Za bolezen specifični previdnostni ukrepi: Glejte celoten SmPC glede stanja bolnikov pri posamezni indikaciji, ki so jih iz kliničnih preskušanj izključili ali pri kateri so potrebni za bolezen specifični previdnostni ukrepi. Pri teh skupinah bolnikov je potrebna posebna previdnost. Bolniki z avtoimunsko boleznjio: Ipilimumab lahko povzroči poslabšanje osnovne bolezni ali poveča tveganje za zavrnitev presadka. Pri bolnikih s hudimi aktivnimi avtoimunskimi boleznimi, kjer bi nadaljnja imunska aktivacija lahko ogrozila živiljenje bolnika, se je uporabi ipilimumaba treba izogibati. Pri drugih bolnikih s predhodno avtoimunsko boleznjio je ipilimumab treba uporabljati previdno, po skrbni presoji možnih tveganj in koristi pri vsakem bolniku posebej. Yervoy vsebuje natrij. Sočasna uporaba z vemurafenibom ni priporočljiva. Pri uporabi ipilimumaba po predhodni uporabi vemurafeniba je potrebna previdnost. Nosečnost in dojenje: Zdravila Yervoy ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Yervoy, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji in upravljanju strojev, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da ipilimumab pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti. **INTERAKCIJE:** Ni priključovati, da bi zaviranje ali indukcija encimov CYP450 zaradi sočasne uporabe drugih zdravil vplivala na farmakokinetiko nivolumaba. *Sistemska imunosupresija:* Pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom se je treba izogniti uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zaradi nevarnosti, da bi lahko motili farmakodinamično aktivnost. Po uvedbi zdravljenja z nivolumabom se je sistemske kortikosteroide in druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti lahko uporabija za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **NEŽELENI UČINKI:** Za celotne informacije o neželenih učinkih, prosimo, glejte celoten SmPC. V nadaljevanju so navedeni Povzetki varnostnega profila (najpogostejši (≥ 10 %) neželeni učinki). *Nivolumab:* utrujenost, mišično-skeletna bolečina, driska, kašelj, izpuščaj, navzea, srbenje, zmanjšanje apetita, zaprtje, dispneja, bolečina v trebuhu, okužba zgornjih dihal, artralgija, zvišana telesna temperatura, bruhanje, glavobol in edem. *Nivolumab + ipilimumab pri zdravljenju RCC in dMMR ali MSI-H CRC:* utrujenost, driska, mišično-skeletna bolečina, izpuščaj, srbenje, navzea, kašelj, zvišana telesna temperatura, bolečina v trebuhu, artralgija, zmanjšanje apetita, okužba zgornjih dihal, bruhanje, glavobol, dispneja, hipotiroidizem, zaprtje, edem (vključno s perifernim edemom), omotica, hipertiroidizem, suha koža in hipertenzija. *Nivolumab + ipilimumab pri zdravljenju DSCC in MPM:* utrujenost, izpuščaj, driska, navzea, zvišana telesna temperatura, zmanjšanje apetita, zaprtje, mišično-skeletna bolečina, srbenje, hipotiroidizem in bruhanje. *Nivolumab + kemoterapija:* navzea, periferna nevropatija, utrujenost, driska, zmanjšanje apetita, zaprtje, bruhanje, izpuščaj, mišično-skeletna bolečina, kašelj, edem (vključno s perifernim edemom), hipoalbuminemija in glavobol. *Nivolumab + kabozantinib:* driska, utrujenost, sindrom palmarno plantarne eritrodisestezije, stomatitis, mišično skeletna bolečina, hipertenzija, izpuščaj, hipotiroidizem, zmanjšanje apetita, navzea, bolečina v trebuhu, paragevrija, okužba zgornjih dihal, kašelj, srbenje, artralgija, bruhanje, hripavost, glavobol, dispepsija, omotica, zaprtje, zvišana telesna temperatura, edem, mišični krči, dispneja, proteinurija in hipertiroidizem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE:** H. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJ:** maj 2022

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (nivolumab) Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC). **SESTAVA ZDRAVILA:** En ml koncentrata vsebuje 10 mg nivolumaba. Zdravilo je na voljo v viali s 4 ml koncentrata (40 mg nivolumaba), 10 ml koncentrata (100 mg nivolumaba) ali 24 ml koncentrata (240 mg nivolumaba). **INDIKACIJE:** Pri odraslih: **v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom** za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma; **v monoterapiji** za adjuvantno zdravljenje melanoma, ki se je razširil na bezgavke, ali z metastatsko boleznijo po popolni kirurški odstranitvi, za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) po predhodnem kemoterapiji, napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC) po predhodnem zdravljenju, ponovljenega ali neodzivnega klasičnega Hodgkinovega limfoma (cHL) po avtologni presaditvi matičnih celic (ASCT) in zdravljenju z brentuksimabom vedotinom, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN) po predhodni, pri kateri je bilo zdravljenje napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju na osnovi platine, lokalno napredovalega, neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega karcinoma po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, za adjuvantno zdravljenje mišično invazivnega urotelijskega karcinoma (MIUC) z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, pri kateri obstaja veliko tveganje ponovitve po radikalni resekciji mišično invazivnega urotelijskega karcinoma, neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika (OSCC) po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina in platine, za adjuvantno zdravljenje raka požiralnika (OC) ali ezofagogastričnega stika (GEJ) z ostankom bolezni po predhodni neoadjuvantni kemoradioterapiji; **v kombinaciji z ipilimumabom in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine** za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) pri bolnikih s tumorji brez senzitizacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK; **v kombinaciji z ipilimumabom** za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega malignega mezotelioma pleure (MPM), za prvo linijo zdravljenja napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC) s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, za zdravljenje raka debelega črevesa in danke (CRC) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina, za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %; **v kombinaciji z nivolumabom in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine** za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) pri odraslih s tumorji brez senzitizacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist z izkušnjami pri zdravljenju raka. Če je potrebno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom Yervoy temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba potrditi z validiranim testom. Odmerjanje: *Opdivo v monoterapiji: Melanom, RCC in MIUC (adjuvantno zdravljenje):* 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije. *OC ali GEJC (adjuvantno zdravljenje):* 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije. *NSCLC, cHL, SCCHN, urotelijski karcinom, OSCC:* 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije. Prosimo, glejte celotni SmPC za informacije glede menjave sherme zdravljenja. *Opdivo + ipilimumab: Melanom:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki): 1 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s 3 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji: 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *MPM:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov. Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev. *RCC in CRC s dMMR ali z MSI-H:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki): 3 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji: 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (le pri RCC) (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *Ploščatocelični karcinom požiralnika:* 3 mg/kg nivolumaba/2 tedna ali 360 mg nivolumaba/3 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Opdivo + kabozantinib: RCC:* 240 mg nivolumaba/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije, v kombinaciji s 40 mg kabozantinba peroralno 1x/dan. *Opdivo + ipilimumab + kemoterapija: NSCLC:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Adenokarcinom želodca, GEJ ali požiralnika:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Trajanje zdravljenja: Dokler je prisotna klinična korist ozirома dokler bolniki zdravljenje prenaša (in najdalji čas zdravljenja, če je le-ta pri indikaciji posebej naveden). Pri adjuvantnem zdravljenju sme zdravljenje z zdravilom Opdivo trajati največ 12 mesecev. Pri zdravljenju z zdravilom Opdivo v kombinaciji s kabozantinibom mora zdravljenje z zdravilom Opdivo trajati dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Zdravljenje s kabozantinibom se mora nadaljevati dokler bolezen ne napreduje ali se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Poročali so o atipičnih odzivih. Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z nivolumabom/nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi. Povečanje/zmanjšanje odmerka zdravila Opdivo pri zdravljenju v monoterapiji ali kombinaciji z drugimi zdravili ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Glede smernic za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerka in zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte celoten SmPC. Pri uporabi nivoluma

Onkološki Inštitut
Institute of Oncology
Ljubljana

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij

vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica